
UC-NRLF
B 2 901 999



ARCHIV FÜR HYGIENE

BEGRÜNDET VON MAX VON PETTENKOFER
FORTGEFÜHRT VON MAX RUBNER

UNTER MITWIRKUNG VON

Prof. Dr. R. ABEL, Jena; Prof. Dr. O. BAIL, Prag; Prof. Dr. BONHOFF, Marburg a. L.; Prof. Dr. R. DOERR, Basel; Prof. M. FICKER, Berlin-Dahlem; Prof. Dr. R. GRASSBERGER, Wien; Prof. Dr. M. HAHN, Berlin; Prof. Dr. L. HEIM, Erlangen; Prof. Dr. W. KRUSE, Leipzig; Prof. Dr. Ph. KUHN, Dresden; Prof. Dr. A. LODE, Innsbruck; Prof. Dr. R. O. NEUMANN, Bonn; Prof. Dr. L. PFEIFFER, Schwerin; Prof. Dr. W. PRAUSNITZ, Graz; Prof. Dr. Fr. RENK, Dresden; Prof. Dr. P. SCHMIDT, Halle a. S.; Prof. Dr. W. SILBERSCHMIDT, Zürich; Prof. Dr. K. SÜPFLE, München; Prof. Dr. W. WEICHARDT, Erlangen

HERAUSGEGEBEN VON

M. v. GRUBER · K. B. LEHMANN · P. UHLENHUTH

95. Band



MÜNCHEN UND BERLIN
DRUCK UND VERLAG VON R. OLDENBOURG
1925

Inhalt.

Entstehung und Gesetze von Bakterienpopulationen; soziologische Studien an Dysenteriebazillen.

Von

Professor Dr. **Oskar Bail.**

(Aus dem Hygienischen Institut der deutschen Universität Prag.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 2. Juni 1923.)

Jede Bakterienzucht kann als ein Population betrachtet werden, die sich bei einer gegebenen Umwelt (hauptsächlich durch Nährboden und Temperatur bestimmt) aus wenigen Einzelnen heranbildet, eine gewisse, bisher meist nicht genauer bestimmte Höhe erreicht, um von dieser wieder abzusinken und schließlich gänzlich zu verschwinden. Wie bei jeder beliebigen sonstigen Population wird dieser in den Hauptpunkten bekannte Gang von zwei erkennbaren Umständen abhängig sein: von inneren, in der Anlage der die Population bildenden Wesen begründeten und von äußeren, die in der Beschaffenheit der Umwelt ihre Ursache haben. Erstere sind innerhalb gewisser Grenzen beständig; es liegt in den Art- oder Rasseeigenschaften begründet, wie die zur Population führende Vermehrung sich vollzieht. Dabei aber erfolgt in der Entfaltungsweise dieser Eigenschaften eine mehr minder deutliche, oft sehr weitgehende Beeinflussung durch die Umwelt, die ständig und durch allerverschiedenste Mittel veränderlich ist. Es ist artlich oder rassisch bedingt, daß ein Streptokokkus sich immer in der gleichen Ebene teilt und dadurch zu Verbänden in Kettenform gelangt; ob aber die Teilungen rasch oder langsam erfolgen, ob die Verbände lang werden oder in kurze Ketten zerstieben, das wird in hohem Grade von der Fülle der Außenbedingungen abhängen, die wir kurz als Umwelt bezeichnen. Ist schon bei der Betrachtung von Einzelwesen oft Streit darüber entstanden, welche Bedeutung innere oder äußere Verhältnisse für die Ausbildung gewisser Eigenschaften haben, so ist natürlich der Einfluß derselben auf die Bildung und Merkmale von Populationen noch viel schwerer zu entscheiden. Verändert sich doch die Umwelt mit der Heranbildung der Population fortwährend. Bei Bakterien ist es selbstverständlich, daß mit dem Heranwachsen der Zucht von wenigen Zellen auf viele Millionen durch Nährstoffverbrauch, Anhäufung von Stoffwechselerzeugnissen, Reaktionsänderung u. dgl. eine dauernde Veränderung der

Umwelt stattfindet, und seit langem hat man solche Veränderungen für das Geschehen in Bakterienzuchten verantwortlich gemacht.

Jede Untersuchung und Beobachtung einer Bakterienzucht als solcher, stellt eine Beobachtung von Massen dar. Die Einzelzelle gilt als bekannt und interessiert nur insofern, als sie eben von sich aus zu einer Masse von Zellen werden kann. Die Größe der Masse, also die erreichbare Zahl von Zellen, die Schnelligkeit, mit der sie erreicht wird, ihr Beharren und Absinken und ähnliches, bilden den eigentlichen Gegenstand der Untersuchung. Auch weitere Ermittlungen, z. B. ob die die Zucht bildenden Bakterien einheitlich sind oder verschiedenen Rassen angehören, interessieren nur als Massenerscheinungen, bei denen das gegenseitige Zahlenverhältnis die Hauptsache ist.

Natürlich kann man Beobachtungen an Bakterienzuchten statt quantitativ auch qualitativ anstellen, und es ist bekannt, welch große Bedeutung ihnen zukommt. Daß ein Milzbrandbazillus in Fleischbrühe anders aussieht als ein Typhusbazillus ist ebenso wie die Kolonieform auf Gelatine eine Massenerscheinung, die wir lediglich qualitativ betrachten, als die besondere Art, wie diese Bakterien bei bestimmter Umwelt zu Massen heranwachsen, hier sofort erkennbar durch Arteigenschaften des Lebewesens selbst bedingt.

Die Methoden der Massenbeobachtung sind statistisch, und was hierüber an sonstigen Massenuntersuchungen ermittelt wurde, kann und muß auch sinngemäß auf die von Bakterienpopulationen Anwendung finden. An sich hätte die Bestimmung der Zahl in einer Bakterienzucht nur eine sehr geringe Bedeutung, wenn diese eine zufällige, je nach dem Versuch immer wechselnde wäre. Das scheint man stillschweigend tatsächlich angenommen zu haben; denn was von solchen Untersuchungen bekannt ist, beschränkt sich darauf, den Höhepunkt der Zellanhäufung und dessen Abnahme festzustellen, die Schnelligkeit der Populationszunahme zu ermitteln, zu bestimmen, wie viel lebende neben wie viel toten Bakterien vorhanden sind und ähnliches. Einen ganz anderen Sinn erhält die Untersuchung, wenn sich ergibt, daß immer wiederkehrende Regelmäßigkeiten in den Populationsziffern vorhanden sind; dann bilden diese den Ausgangspunkt weiterer Forschung, die bei zahlenmäßiger Behandlung sich einem exakten Gepräge nähern könnte.

Tatsächlich haben nun Versuche, über die bereits in diesem Archiv (1924, Bd. 94, S. 40, Singer und Hoder: (1924, Bd. 94, S. 353) berichtet ist, das beständige Wiederkehren einer Zahl kennen gelehrt. Züchtet man z. B. Shigadysentrie in einer bestimmten Nährlösung (Fleischbrühe) beliebig oft, so vermehrt sich die Zahl der gleichzeitig lebenden Einzelbazillen zu sehr annähernd immer derselben Menge für die gewählte Maßeinheit (Öse oder ccm), man mag den Versuch so oft wiederholen, als man will. Es wird also bei bestimmter Umwelt (die gleiche Fleischbrühe, Temperatur) immer die gleiche Dichtigkeit der Bakterienpopulation erreicht, die Zahl der in der Maßeinheit möglichen lebenden Bakterienzellen ist sozusagen vorherbestimmt. Ändert man bei gleichbleibender Nährlösung sonstige Außenumstände, z. B. die Temperatur, so wird auch hier wieder die frühere Zahl erreicht, nur die Zeit ist eine verschiedene. Impft man

zu Beginn das eine Mal nur ganz wenige, das andere Mal sehr viele Bakterien ein, so wird im ersten Falle spät, im zweiten oft schon sehr rasch die früher als Σ-, jetzt als M-Konzentration bezeichnete Grenzzahl erreicht. Stellt man sich bei gleicher Nährlösung, Temperatur und Einsaat von Choleravibrionen zwei Proben her, deren eine in gewöhnlicher Weise, die andere unter Luftdurchleitung gehalten wird, so erhält man wieder von beiden die gleiche Endzahl lebender Bakterien, obwohl die gebildeten Trübungen in bekannter Weise sehr verschiedene sind. Ähnlich geht es mit einer Reihe anderer, als „begünstigend" bekannter Verhältnisse: sie steigern zwar die Menge der insgesamt gebildeten Bakteriensubstanz, vermögen aber an der M-Konzentration der gleichzeitig lebenden Zellen selbst nichts Wesentliches zu ändern. Die seit langem bekannte Erscheinung (Gottschlich und Weigang, Hehewert u. a.), daß in unseren Zuchten oft viel mehr tote als lebende Bakterien anzutreffen sind, findet so ihren genaueren Ausdruck. Die zahlenmäßig ermittelbare M-Konzentration stellt nun für alle Untersuchungen an Bakterienpopulationen einen festen Punkt dar, auf den andere, ebenfalls zahlenmäßig ausdrückbare Verhältnisse bezogen werden können.

Worauf beruht nun dieses Gebundensein der Populationsdichte? Den letzten Grund dafür zu ermitteln, dürfte allerdings sehr schwer, vielleicht derzeit unmöglich sein. Vorläufig handelt es sich nur um eine Untersuchung, ob die M-Konzentration in inneren oder in den äußeren Ursachen der Umwelt begründet ist. Damit wird eine alte Frage in neue Form gebracht: ist eine beliebig starke Konzentration von lebenden Bakterien in einer Nährflüssigkeit (Fleischbrühe) deshalb unmöglich, weil von einer gewissen Dichte an die Umwelt durch Nährstoffverbrauch oder Anhäufung schädlicher Stoffwechselerzeugnisse so verändert ist, daß eine weitere Bakterienzunahme durch Vermehrung unmöglich wird?

An sich ist es schon nicht leicht vorstellbar, daß diese äußeren Umstände jedesmal so genau gleich eintreten könnten, wie es der Regelmäßigkeit der M-Konzentration entsprechen müßte. Aber diese Erklärung läßt sich auch in so einfacher Weise durch den Versuch widerlegen, daß es der Anführung besonderer Tabellen nicht bedarf.

Stellt man sich zuerst durch einfaches, sicherheitshalber auf 15 bis 20 Stunden ausgedehntes Wachsenlassen bei 37° eine M-Konzentration von Shiga-, Flexner- oder Ydysenteriebakterien her, so kann man schon bei oftmaligem Filtrieren durch das gleiche dichte Filterpapier so viele Bakterien zurückhalten, daß die Flüssigkeit nahezu klar erscheint. Stellt man sie dann einfach in den Brutschrank, so ist sie in kürzester Zeit durch Wachstum der übriggebliebenen Keime trüb. Ebenso kann man nach keimdichter Filtration und Einsaat frischer Bakterien das sofort einsetzende Wachstum zahlenmäßig verfolgen. Könnten hier etwaige Hemmungsstoffe durch Adsorption zurückgehalten sein, so leistet Zentrifugieren, das für den hier verwendeten Shigastamm in sehr kurzer Zeit bis zur völligen Klarheit gelang, das gleiche. Sehr überzeugend sind Versuche, bei denen man durch Zentrifugieren nur einen Teil der in einer M-Konzentration gewachsenen Bakterien entfernt, so daß noch merkliche Trübung mit hohem Keimgehalt zurückbleibt; sogleich läßt sich dann bei 37° Zunahme

der Bakterien feststellen, bis wieder annähernd die Zahl derselben erreicht ist, die vor dem Zentrifugieren bestand.

Damit wird ausreichend bewiesen, daß Nährbodenveränderungen irgend welcher Art nicht die Ursache des Aufhörens der Bakterienzunahme mit erreichter M-Konzentration sein können. Allerdings erweist sich eine derart ausgenützte Nährbrühe gegenüber einer frischen als verschlechtert, aber man kann sie in keinem Falle als ungeeignet für Bakterienzunahme überhaupt hinstellen. Auch die Anwesenheit von mehr oder weniger spezifischen Hemmungsstoffen (Conradi-Kurpjuweit, Rahn u. a.) wird durch diesen Versuch widerlegt, wie auch sonst das Suchen nach solchen (vgl. Singer und Hoder) bisher ganz vergeblich war, wenigstens für die hier verwendeten Bakterien.

Methodisch und theoretisch noch wichtiger ist eine zweite Art des gleichen Nachweises. Setzt man einer frischen Fleischbrühe von vornherein so viele lebende Bakterien zu, als in der gleichen Menge derselben bis zur Erreichung der M-Konzentration gewachsen waren, so kann man bei zahlenmäßiger Verfolgung keine Zunahme derselben mehr wahrnehmen oder nur eine so geringe, daß sie wohl in die Fehlergrenzen fällt. Es gilt also auch für die frische, in keiner Weise durch Bakterien veränderte Nährlösung der Satz, daß in einer bestimmten Menge davon immer nur eine bestimmte Zahl von Bakterien gleichzeitig lebend sein kann. Setzt man eine größere als die der M-Konzentration entsprechende Menge lebender Bakterien zu, so erfolgt nicht nur keine Zunahme, sondern eine Abnahme, bis wieder zu der Zahl der Bakterien in der M-Konzentration, die allerdings je nach der Bakterienart verschieden rasch eintritt.

Es ist nicht nötig, hier eigene Versuche darüber anzuführen, da fast alle der später mitzuteilenden unter Benützung solcher „künstlicher M-Konzentrationen" angestellt sind, deren Benutzung in mehrfacher Hinsicht bedeutungsvoll erscheint. Denn da Stoffwechselerzeugnisse der Bakterien durch das Zentrifugieren entfernt sind und von Nährstoffmangel irgend welcher Art, auch wenn er unbekannte, vitaminartige Stoffe beträfe, nicht die Rede sein kann, so kann das Gleichbleiben der Bakterienzahl in der M-Konzentration nicht auf Wirkungen der toten Umwelt beruhen, sondern nur durch die unmittelbare Einwirkung der lebenden aufeinander bewirkt sein. Wenn bei bestimmten Umweltverhältnissen eine gewisse Zahl von Bakterien für die Maßeinheit herangewachsen ist, sich also eine Population bestimmter Dichte gebildet hat, so steigt diese auch dann nicht weiter an, wenn man die durch die Population veränderte Umwelt auf ihren Ausgangszustand zurückführt.

Es ist in hohem Grade auffallend, wie hartnäckig die gleiche M-Konzentration für lebende Bakterien auch bei Umwelts-, also Nährstoffveränderungen erhalten bleibt. Singer und Hoder haben daraufhin eine Reihe als verbessernd angesehene Umstände untersucht. Um nun aus besonderen Gründen die Umweltverhältnisse zu verschlechtern, wurde als einfachstes Mittel die Nährstoffverminderung durch Verdünnung von Fleischbrühe angewendet. Es war eine Überraschung, als sich zeigte, daß die mit NaCl-Lösung verdünnte Brühe (die NaCl-Lösung war mit zweimal aus Glas destilliertem Wasser bereitet) nahezu die gleichen Werte für die M-Konzentration ergab wie die unverdünnte.

Zum Versuche wird verwendet:

I. 4,0 ccm Brühe + 6,0 ccm NaCl,
II. 2,0 ccm Brühe + 8,0 ccm NaCl,
III. 0,5 ccm Brühe + 9,5 ccm NaCl.

Untersucht wurde nicht nur die Bakterienvermehrung bei sehr geringer Shigaeinsaat, sondern auch die der Bakteriophagen Lauda k und Krato k, indem den Proben je 1 Tropfen starker Verdünnung der sterilen Bakteriophagen in NaCl zugesetzt wurde.

	Sofort	2 Std.	4 Std.	8 Std.
1) 2 ccm von I	d. 15	d. 52	d. 182, 1_2 2	d. Rasen, 1_2 105
2) „ „ + Lauda k.	d. 3	d. 5	d. 14	d. l., 1_2 250
3) „ „ + Krato k.	d. 1	d. 1	d. 2	d. l., 1_2 204
4) „ „ II	d. 14	d. 36	d. 161, 1_2 3	d. Rasen, 1_2 97
5) „ „ + Lauda k.	d. 2	d. 0	d. 10, 1_2 0	d. l., 1_2 82
6) „ „ + Krato k.	d. 1	d. 1	d. 5, 1_2 0	d. l., 1_2 220
7) „ „ III	d. 19	d. 47	d. 151, 1_2 1	d. Rasen, 1_2 85
8) „ „ + Lauda k.	d. 6	d. 2	d. 6, 1_2 0	d. 550, 1_2 39
9) „ „ Krato k . .	d. 3	d. 4	d. 3, 1_2 0	d. l., 1_2 142

	12 Std.	24 Std.
1) 2 ccm von I	1_2 Rasen, 1_3 56, 1_4 1	1_2 Rasen, 1_3 82, 1_4 1
2) „ „ + Lauda k .	1_2 l., 1_3 320, 1_4 11	1_2 l., 1_3 400, 1_4 26
3) „ „ + Krato k .	1_2 l., 1_3 l., 1_4 35	1_2 l., 1_3 l., 1_4 61
4) „ „ II	1_2 dicht, 1_3 15, 1_4 0	1_2 Rasen, 1_3 51, 1_4 1
5) „ „ + Lauda k .	1_2 l., 1_3 280, 1_4 8	1_2 l., 1_3 400 1_4 21
6) „ „ + Krato k .	1_2 l., 1_3 l., 1_4 48	1_2 l., 1_3 l., 1_4 58
7) „ „ III	1_2 1000, 1_3 31, 1_4 0	1_2 f. Rasen, 1_3 49, 1_4 1
8) „ „ + Lauda k .	1_2 l., 1_3 200, 1_4 4	1_2 l., 1_3 400 1_4 32
9) „ „ + Krato k .	1_2 l., 1_3 l., 1_4 l.,	1_2 l., 1_3 f. l., 1_4 49

Man bemerkt sofort, daß die erreichten Endzahlen sowohl für Bakterien als für Bakteriophagen sich nur so wenig unterscheiden, daß man auch eine 20fach verdünnte Fleischbrühe als genau so geeignet für die Hervorbringung der höchstmöglichen Zahl lebender Bazillen bezeichnen muß, als wenig verdünnte. Erst bei noch höheren Verdünnungen erhält man etwas andere Resultate, die sich namentlich auf die Bakteriophagenvermehrung im Verhältnisse zur Bakterienvermehrung beziehen. Sie erfordern ein eigenes Studium, da es sowohl vorkam, daß sich noch Bakteriophagen zu vermehren schienen, nicht mehr aber Bakterien, wie auch, daß bei deutlicher Bakterienzunahme die Bakteriophagen nicht mehr zu gedeihen vermochten. Insbesondere wiesen verschiedene Bakteriophagenarten dabei Unterschiede auf, so daß die Verwendung von großen Shigabakteriophagen, wie Lauda γ ganz andere Ergebnisse hatte als die des kleinen Lauda k. Da damit ein neues Hilfsmittel für Bakteriophagenuntersuchung gegeben zu sein scheint, wird hierüber in einer besonderen Studie berichtet werden.

Für die Versuchsanführung bedeutet 1_2, daß 1 Öse der Versuchsprobe in 2 ccm Brühe übertragen wurde, wovon wieder 1 Öse auf Agarplatte ausgestrichen wurde; die Zahl bedeutet die aufgegangenen Bakterienkolonien, bzw. die Zahl der Bakteriophagenlöcher. Wurde eine weitere Verdünnung in gleicher Weise angelegt, so trägt sie die Bezeichnung 1_3, dann 1_4 usf.

Angesichts der in weitem Umfange unveränderlichen M-Konzentration entsteht sofort die Frage, wie das Aufhören der Zunahme der lebenden Bakterien zustandekommt. Treten mit Erreichung der M-Konzentration alle Zellen in einen Ruhezustand ein oder geht die Zellteilung weiter, aber in solcher Weise, daß es dabei zu keiner Zunahme der Zahl der lebenden Zellen kommt oder hält der normalen Vermehrung der Zelltod das Gleichgewicht?

Ein gleichzeitiges Eintreten des Ruhezustandes in Milliarden Zellen ist schwer vorstellbar und, weiter das tagelange Verharren auf der gleichen

Zahl lebender Bakterien im Ruhezustande, bei sporenlosen Bakterien und genügender Feuchtigkeit und Nährstoffen kaum anzunehmen.

Die Bakteriophagenforschung erlaubt hier die experimentelle Entscheidung. Die Begründung, auf der sie beruht, ist einfach. Es steht fest, daß Bakteriophagen sich allein in Fleischbrühe nie vermehren und bei Anwesenheit der zugehörigen Bakterien nur dann, wenn diese selbst in Vermehrung begriffen sind. Tote oder wirklich ruhende Bakterien geben dazu niemals Anlaß, und die einzigen widersprechenden Angaben von Jötten, die unter Umständen auch tote Bakterienzellen als Vermehrungsmittel für Bakteriophagen zulassen wollen, haben sich in immer wiederholten eigenen Versuchen, wie in denen anderer Untersucher, nie auch nur andeutungsweise bestätigen lassen. Ebenso sicher ist, daß Bakteriophagenvermehrung in genau dem gleichen Grade schneller erfolgt, je schneller die der Bakterien ist: Bakteriophagen- und Bakterienvermehrung stehen in unlöslichem Zusammenhange.

Setzt man einer Zucht in Fleischbrühe, in welcher die Zahl der lebenden Bakterien nicht mehr zunimmt also einer natürlichen oder künstlichen M-Konzentration, Bakteriophagen zu, so zeigen diese Vermehrung; es muß daraus auch auf Vermehrungsvorgänge an den Bakterien geschlossen werden. Solche bestehen somit, ohne zur Zellzunahme zu führen. In einer vorhergehenden Arbeit (dieses Archiv a. a. O.) ist unter Benützung natürlicher M-Konzentrationen dieser Nachweis geführt worden; aus den folgenden Untersuchungen, bei denen fast immer mit künstlichen M-Konzentrationen gearbeitet wurde, geht das gleiche hervor.

Ein solches Geschehen ist nur verständlich, wenn nach erreichter M-Konzentration ebensoviele Bakterien, als neu entstehen, wieder absterben. Es ist Aufgabe der Untersuchung, festzustellen, wieso dies in solcher Regelmäßigkeit geschehen kann.

Am nächsten liegt die Annahme, daß alte oder irgendwie geschwächte Bakterienzellen absterben und die durch Teilung neugebildeten an ihre Stelle treten. Dieser Schluß ist aus Beobachtungen an Populationen höherer Lebewesen herübergenommen und es muß daher untersucht werden, ob er auch auf Bakterien übertragbar ist. Zunächst ergeben die mit Bakteriophagen angestellten Versuche, daß in M-Konzentrationen die Bakteriophagenvermehrung zwar deutlich langsamer ist als in heranwachsenden Zuchten, aber immerhin so lebhaft, daß man auch auf eine entsprechende Lebhaftigkeit der Bakterienteilungsvorgänge schließen muß. Sollen nun wirklich in einer eben erst vollendeten M-Konzentration so viele alte, in gleicher Weise lebensschwache Bakterienzellen vorhanden sein? Das ist nicht eben leicht vorstellbar. Vor allem aber: was ist als ein „alter Bazillus" in M-Konzentrationen anzusehen, die je nach den Verhältnissen nur ganz wenige Stunden alt sein dürfen, die selbst bei 12- bis 20stündigem Alter herkömmlich als „junge Kulturen" bezeichnet werden? Bei einer geringen Einsaat aus frischen Zuchten ist es von vornherein wahrscheinlich, daß alle Zellen ungefähr gleich kräftig sind und sich teilen. Den Teilungsvorgang selbst betrachtet man aber, allerdings nur stillschweigend, unbezweifelt, als eine Art von Verjüngungsvorgang, und die beiden gebil-

deten Teilstücke als gleich jung. Altersunterschiede können also keine entscheidende Rolle spielen.

Der unmittelbare Versuch bekräftigt diese Bedenken. Er ist allerdings erst durch die Anwendung der Ergebnisse der Bakteriophagenforschung auf diesen Gegenstand möglich geworden. Es ist bekannt, daß sich Bakterien gegen Bakteriophagen mehr oder minder leicht festigen lassen. Derartig feste Rassen behalten diese wichtige Eigentümlichkeit, von den zugehörigen Bakteriophagen nicht mehr angegriffen zu werden, erblich bei, können sich von der normalen Ausgangsrasse auch durch Zuchtmerkmale unterscheiden, stimmen aber in der Regel mit ihr weitgehend überein, so daß die Bakteriophagenunempfindlichkeit das wesentliche Rassenmerkmal bildet. In einem solchen Falle sind auch die M-Konzentrationen dieser beiden Rassen praktisch gleich. Wichtig ist dabei weiter, daß die feste Rasse zu einer Vermehrung des Bakteriophagen, gegen den sie unempfindlich ist, keine Gelegenheit mehr bietet (vgl. Matsumoto, Ztbl. f. Bakt. I). Stellt man sich eine M-Konzentration dieser Rasse her und setzt den zugehörigen Bakteriophagen zu, so kann derselbe nicht zunehmen. Macht man aber gleichzeitig damit eine Einsaat der normalen Ausgangsrasse, so läßt sich zwar zeigen, daß auch diese nicht zahlenmäßig zunimmt, wohl aber kann sich jetzt der Bakteriophage vermehren. Da dies von den Bakterien der festen Rasse nicht ausgehen kann, muß es durch die Normalrasse veranlaßt sein, die somit zu Vermehrungsvorgängen gelangt sein muß. Da aber dabei eine Zahlenzunahme der Normalrasse nicht eintritt, so muß auch für sie ein Gleichgewicht zwischen Entstehen und Vergehen der Individuen der Normalrasse in irgendeiner Art gegeben sein. Bei einem solchen Versuche hat man es aber in der Hand, junge Zuchten der Normalrasse einzusäen, bei denen man verschiedene Altersstufen gewiß nicht annehmen kann; das Ergebnis wird dadurch nicht geändert.

Ehe ausgewählte Beispiele dieser Versuche mitgeteilt werden, dürfte es gut sein, erst über solche zu berichten, welche den Vergleich zwischen dem Verhalten natürlicher und künstlicher M-Konzentrationen bezweckten und die überdies über Veränderungen in der Zuchtflüssigkeit einigen Aufschluß bringen sollten.

15stündige Shigabrühezucht wird teils als solche, erhitzt und unerhitzt, verwendet, teils werden 18 ccm davon zentrifugiert und der Satz in 16 ccm frischer Brühe verteilt; auch diese so dargestellte künstliche M-Konzentration wird teils lebend, teils nach ½stündiger Erwärmung auf 56° verwendet. Bakteriophagen wurden den betreffenden Proben in geringer Menge zugesetzt, worauf die Einsaat von je 1 Tropfen junger Shigabrühe erfolgte. In den erhitzten Proben stellte dieser Tropfen die Gesamtmenge der lebenden Bazillen dar, in den unerhitzten bedeutete er ein Mehr über die M-Konzentration hinaus. Die Bestimmung der Bakterien und Bakteriophagenzahlen wurde in der üblichen Verdünnungsweise vorgenommen, nur bedeutet für diesen Versuch 1_2 die Verdünnung, welche durch 1 Öse in 1 ccm steriler Brühe erreicht wurde; erst später wurde 1 Öse in 2 ccm oder mehr gebracht, was die Zählung mehr erleichtert und eigens angegeben wird.

	Sofort	3 Std.	8 Std.
1) 2 ccm natürl. M . . .	l_3 246, l_4 13	l_3 232, l_4 15	l_3 288, l_4 17
2) „ „ + Lauda γ		l_2 l., l_3 62	l_2 l., l_3 l., l_4 f. l.
3) „ „ + Lauda k		l_2 152, l_3 5	l_2 l., l_3 114, l_4 4
4) „ „ + Krato k		l_2 400, l_3 31	l_2 l., l_3 f. l., l_4 52
5) „ künstl. M	l_3 260, l_4 17	l_3 340 l_4 56 l_5 0	l_3 292, l_4 13, l_5 0
6) „ „ + Lauda γ		l_2 l., l_3 69	l_2 l., l_3 l., l_4 80
7) „ „ + Lauda k		l_2 218, l_3 12	l_2 f. l., l_3 46 l_4 0
8) „ „ + Kratc k		l_2 f. l., l_3 110	l_2 l., l_3 f. l., l_4 43
9) 2 ccm natürl. M 56° . .	d. 196, l_2 4	l_2 58, l_3 0	l_2 280, l_3 29
10) „ „ + Lauda γ	d. 78	l_2 1, l_3 0	l_2 l., l_3 ca. 100, l_4 11
11) „ „ + Lauda k	d. 65	l_2 0, l_3 0	l_2 0, l_3 0, l_4 0
12) „ „ + Krato k	d. 47	l_2 0, l_3 0	l_2 1, l_3 0, l_4 0
13) „ künstl. M 56° . . .	d. 212 l_2 10	l_2 78, l_3 3	l_2 Rasen, l_3 310 l_4 12
14) „ „ + Lauda γ	d. 51	l_2 5, l_3 0	l_2 l., l_3 l., l_4 83
15) „ „ + Lauda k	d. 47	l_2 0 l_3 0	l_2 0, l_3 0, l_4 0
16) „ „ + Krato k	d. 17	l_2 0 l_3 0	l_2 l., l_3 l., l_4 92
17) 2 ccm Brühe	d. 224, l_2 14	l_2 83, l_4 3	l_2 Rasen, l_3 342, l_4 31
18) „ „ + Lauda γ	d. 72	l_2 l., l_3 63	l_2 l., l_3 l., l_4 62
19) „ „ + Lauda k	d. 116	l_2 75 l_3 2	l_2 l., l_3 f. l., l_4 103
20) „ „ + Krato k	d. 109	l_2 f. l. l_3 162	l_2 l., l_3 l., l_4 73

In den lebenden natürlichen wie künstlichen M-Konzentrationen findet eine Zunahme der Bakterienzahl nicht oder nur spurenweise statt, die zugesetzten Bakteriophagen vermehren sich gut und erreichen fast ihre eigenen M-Konzentrationen wie in den Kontrollen. Nur der kleine Bakteriophage Lauda k bleibt merklich zurück. Wird eine natürliche M-Konzentration durch 56° abgetötet, so nehmen frisch eingesäte Bakterien sofort zu, aber die Zunahme bleibt hinter der von Kontrollen zurück. In künstlichen erhitzten M-Konzentrationen ist hingegen die Zunahme völlig ungestört. Man wird nicht fehlgehen, wenn man dieses Verhalten auf die in der natürlichen M-Konzentration erfolgte Nährbodenverschlechterung bezieht; die natürlich bei der künstlichen fehlt. Klar ist aber, daß nicht die Zahl der Bakterien überhaupt, sondern nur die der lebenden die Ursache der Gesetzmäßigkeit in den M-Konzentrationen sein muß.

Das Verhalten der Bakteriophagen in solchen erwärmten Proben verdient einige Aufmerksamkeit. Zunächst bemerkt man, daß der große Bakteriophage Lauda γ in seiner Zunahme zwar durch 3 Stunden gehemmt ist, dann aber starke Vermehrung zeigt. Daß diese bei der natürlichen M-Konzentration (Nr. 10) geringer ist, erklärt sich ohne weiteres aus der daselbst geringeren Bakterienvermehrung. Aber auch qualitativ zeigen sich Veränderungen der Bakteriophagen in diesen Proben. Schon der Ausstrich auf der Platte, welcher mit der Einsaat hergestellt wurde, zeigte ein außerordentliches Schwanken in der Größe der im Bakterienrasen gebildeten Löcher. Während sonst Lauda γ ganz gleichmäßig große Löcher bildet, zeigten sich jetzt große, mittlere und kleine bis kleinste in buntem Gemisch. Abimpfungen von kleinen wie von großen ergaben, unter normalen Verhältnissen untersucht, nur große Löcher.

Das ist aber ein Verhalten, das ganz auffallend an die Befunde erinnert, die manche, besonders Typhusbakteriophagen, bei gewöhnlichen Versuchen zeigen und mit dem sich u. a. Janzen und Wolff (Kon. Akad. van Wetenschappen Proc. XXV S. 171) beschäftigt haben. Solche Bakteriophagen bilden immer große und kleine Löcher nebeneinander und Abimpfungen von den großen wie den kleinen ergeben immer wieder dieses Gemisch. In dem erwähnten Falle ist es vermutlich die Anwesenheit toter Bazillen, welche das merkwürdige Verhalten bedingt. Denn beim direkten Ausstrich einer erhitzten, bakteriophagenhaltigen M-Konzentration kommen solche in großer Zahl, mit den lebenden, zur Erzeugung des Rasens bestimmten, gemischt auf die Platte.

Noch größer muß der Einfluß der toten Bakterienleiber auf die kleinen Bakteriophagen, vor allem auf Lauda k sein; hier ist die Zahl der auf den Ausgangsplatten mit den toten Bakterien gebildeten Löcher auffällig kleiner als die in den Kontrollproben mit reiner bakteriophagenhaltiger Brühe und überdies findet

in den Flüssigkeiten trotz nachweisbarer, zum Teil sehr starker Bakterienzunahme keine oder sehr gehemmte Bakteriophagenzunahme statt.

Es ist sehr leicht, sich von diesem Einflusse toter Bakterien auf das qualitative und quantitative Verhalten der Bakteriophagen zu überzeugen:

6 junge, 16 Stunden alte Schiefagarzuchten von Shiga wurden in zusammen 3,5 ccm Brühe aufgeschwemmt und zum größten Teil 3/4 Stunden auf 56° erwärmt, was zur Sterilität führte, verteilt:

1) 1,00 ccm Aufschwemmung 56°,
2) 0,75 „ „ 56° + 0,25 ccm Brühe,
3) 0,50 „ „ 56° + 0,50 „ „
4) 0,25 „ „ 56° + 0,75 „ „
5) 0,10 „ „ 56° + 0,90 „ „
6) 0 „ „ 56° + 1 „ „

Jedem Röhrchen wird 1 Tropfen der lebenden Aufschwemmung zugesetzt, wodurch in 6 eine stärkere Trübung als die in Brühe gewöhnliche entsteht.

1 Öse dieser Proben wurde auf die Agarplatte aufgesetzt, mit 1 Öse der zu prüfenden Bakteriophagen oder Verdünnungen derselben gemischt und über einen Teil der Fläche ausgestrichen.

Mit Lauda γ: 1_2 war leer, 1_3 fast leer, doch ließ sich noch erkennen, daß die Löcher ganz verschiedene Größe hatten, mit 1_4 etwa 40 Löcher von fast groß bis sehr klein schwankend.

2 zeigte den gleichen Befund.

3 unterschied sich dadurch, daß zwar die Lochgröße noch schwankte, die großen Löcher aber wirklich die gewohnte Größe annahmen und an Zahl überwogen.

4 zeigte die Rückkehr zur Norm noch deutlicher, zwischen 5 und 6 bestand bei normalem Verhalten kein Unterschied mehr.

Der Einfluß der toten Bakterien äußerte sich somit für Lauda γ nicht so sehr in einer Verminderung der Zahl der gebildeten Löcher als in dem Schwanken ihrer Größe, die im ganzen einer durchschnittlichen Verkleinerung der Löcher gleichkam.

Für Lauda k war bezeichnend, daß die Löcher zwar keine hervorstechende Abweichung in Größe und Form zeigten, daß aber ihre Zahl um so geringer wurde, je größer die Zahl der toten Bazillen war. Für Krato k trat sowohl eine durchschnittliche Verkleinerung der Lochgröße, als eine Beschränkung ihrer Zahl auf. Eine vollständige Unterdrückung der Lochbildung durch tote Bakterien war auf Agar nicht zu erreichen, aber die Beeinflussung doch so hochgradig und auffallend, daß der Befund die größte Aufmerksamkeit verdient. Als Ursache kann natürlich nur ein Einfluß der toten Bakterienleiber in Betracht kommen, der wahrscheinlich nicht spezifisch ist und in das Gebiet der Hemmungen gehört, denen die Bakteriophagen z. B. durch Kolloide unterworfen sind. Vermutlich werden entsprechende Untersuchungen, über welche später berichtet werden soll, auch auf die Auffassung der Bakteriophagen einiges Licht werfen können.

Sieht man von dieser sehr interessanten, aber außerhalb des Rahmens der gegenwärtigen Untersuchung fallenden Besonderheit ab, so bleibt als Ergebnis, daß Bakterienabtötung in einer natürlichen oder künstlichen M-Konzentration die Regeln, welche für die lebenden gelten, aufhebt.

Für die entscheidenden Versuche wurden M-Konzentrationen zweier verschieden fester Rassen gemischt. Stellt man sich eine künstliche M-Konzentration der gegen Krato k festen Shigarasse her, so werden in derselben die Bakterien nicht zunehmen, aber auch der zugesetzte Bakteriophage Krato k wird keine Vermehrung zeigen. Fügt man jetzt die gegen Lauda γ feste Rasse zu, so ist es möglich, ihr Schicksal zu verfolgen, was bei der allseits empfindlichen Ausgangsrasse nicht möglich wäre. Denn streicht man eine Öse einer solchen Mischung mit starkem Bakteriophagen Krato k aus, so gehen nur die kratofesten Kolonien auf, mit Lauda γ nur die da-

Je 24 ccm 20stündiger Brühezuchten von Lauda k fest und Krato k fest wurden zentrifugiert; beide waren nur als mäßig trüb zu bezeichnen. Die Sätze wurden in je 21,5 ccm frischer Brühe aufgeschwemmt (künstliche M-Konzentrationen) und verteilt. Die Ermittlung der Bakterien und Bakteriophagenzahlen erfolgte nach den oben angegebenen Grundsätzen. Die Bezeichnung 1_2, 1_3 usf. bedeutet, daß 1 Öse der Versuchsproben in 2 ccm Brühe gebracht und davon 1 Öse ausgestrichen wurde. Zur Ermittlung der Bakteriophagen muß die zunächst angelegte ½ Verdünnung ½ Stunde auf 56° erwärmt werden, um eine Störung durch das Wachstum der festen Bazillen auszuschließen. Die Anfangszahlen der in sehr geringer Menge einzuimpfenden Bakteriophagen erfordern den Ausstrich der unverdünnten Probe und konnten daher nur in den Kontrollen (Nr. 23, 24, 26, 27) ermittelt werden, bevor deren Bakterienbeimpfung erfolgte.

	Sofort		3 Std.		8 Std.	
	mit Lauda k	mit Krato k	mit Lauda k	mit Krato k	mit Lauda k	mit Krato k
1) 2 ccm M k fest	1_3 95, 1_4 1		1_3 86, 1_4 4		1_3 107, 1_4 3	
2) 2 ,, M k fest + Lauda k			1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
3) 2 ,, M k fest + Krato k			1_2 76, 1_3 8		1_2 l., 1_3 188, 1_4 16	
4) 2 ,, M k fest + 0,01 MK fest	1_3 76, 1_4 1	1_2 146, 1_3 3	1_3 97, 1_4 1	1_2 178, 1_3 11	1_3 116, 1_4 4	1_2 162, 1_3 10
5) 2 ,, M k fest + 0,01 MK fest + Lauda k			1_2 0, 1_3 0		1_2 51, 1_3 1	
6) 2 ,, M k fest + 0,01 MK fest + Krato k			1_2 26, 1_3 1		1_2 l., 1_3 55, 1_4 1	
7) 1,8 ,, M k fest + 0,2 MK fest	1_3 89, 1_4 0	1_2 dicht, 1_3 52	1_3 79, 1_4 1	1_2 ca. 500, 1_3 38	1_3 95, 1_4 2	1_2 c. 500, 1_3 62
8) 1,8 ,, M k fest + 0,2 MK fest + Lauda k			1_2 7, 1_3 0		1_2 f. l., 1_3 39, 1_4 0	
9) 1,8 ,, M k fest + 0,2 MK fest + Krato k			1_2 43, 1_3 0		1_2 l., 1_3 96, 1_4 4	
10) 1 ,, M k fest + 1 MK fest	1_3 74, 1_4 2	1_3 92, 1_4 1	1_3 75, 1_4 1	1_3 102, 1_4 2	1_3 68, 1_4 1	1_3 98, 1_4 3
11) 1 ,, M k fest + 1 MK fest + Lauda k			1_2 3, 1_3 0		1_2 f. l., 1_3 38, 1_4 0	
12) 1 ,, M k fest + 1 MK fest + Krato k			1_2 8, 1_3 0		1_2 f. l., 1_3 21, 1_4 0	
13) 0,2 ,, M k fest + 1,8 MK fest	1_2 c. 400, 1_3 27	1_3 114, 1_4 6	1_2 c. 400, 1_3 29	1_3 102, 1_4 4	1_2 c. 400, 1_3 19	1_3 98 1_4 0
14) 0,2 ,, M k fest + 1,8 MK fest + Lauda k			1_2 6, 1_3 0		1_2 l., 1_3 102, 1_4 7	
15) 0,2 ,, M k fest + 1,8 MK fest + Krato k			1_2 28, 1_3 1		1_2 f. l., 1_3 51 1_4 1	
16) 0,01 ,, M k fest + 2 MK fest	1_2 105, 1_3 2	1_3 142, 1_4 5	1_2 99, 1_3 2	1_3 130, 1_4 3	1_2 85, 1_3 1	1_3 128, 1_4 5
17) 0,01 ,, M k fest + 2 MK fest + Lauda k			1_2 10, 1_3 0		1_2 l., 1_3 97, 1_4 4	
18) 0,01 ,, M k fest + 2 MK fest + Krato k			1_2 0, 1_3 0		1_2 38, 1_3 0	
19) 2 ,, MK fest		1_3 102, 1_4 2		1_3 142, 1_4 4		1_3 117, 1_4 3
20) 2 ,, MK fest + Lauda k			1_2 19, 1_3 1		1_2 l., 1_3 c. 200, 1_4 9	
21) 2 ,, MK fest + Krato k			1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
22) 2 ,, Brühe + K fest		1_2 44, 1_3 1		1_2 108, 1_3 3		1_3 96, 1_4 2
23) 2 ,, Brühe + K fest + Lauda k	d. 1, 1_2 0		1_2 2, 1_3 0		1_2 l., 1_3 f. l., 1_4 71	
24) 2 ,, Brühe + K fest + Krato k	d. 2, 1_2 0		1_2 0, 1_3 0		1_2 0 1_3 0	
25) 2 ,, Brühe + k fest	1_2 15, 1_3 0		1_2 59, 1_3 0		1_2 800, 1_3 43	
26) 2 ,, Brühe + k fest + Lauda k	d. 1, 1_2 0		1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
27) 2 ,, Brühe + k fest + Krato k	d. 6, 1_2 0		1_2 69 1_3 4		1_2 l, 1_3 134, 1_4 5	

M k fest bedeutet: künstliche M-Konzentration von Lauda k fest;
MK fest ,, ,, , ,, Krato k fest.

gegen festen. Dadurch wird es möglich, Zu- oder Nichtzunahme der einzelnen Rassen festzustellen. Erfolgt keine Zunahme der Lauda γ festen Bakterien des Beispieles, so heißt dies, daß die für kratofest geltenden Gesetze der M-Konzentration auch für Lauda γ fest Geltung haben oder mit einem anderen Ausdruck: an der Gesetzmäßigkeit in der M-Konzentration einer Shigarasse wird nichts geändert, wenn man eine gewisse Menge derselben durch die entsprechende Menge der M-Konzentration einer nahe verwandten Rasse ersetzt. Ob die Nichtzunahme von Lauda γ fest mit einem wirklichen Ruhezustand oder einer geänderten Vermehrungsweise der Bakterien einhergeht, erfährt man durch Zusatz des Bakteriophagen Krato k. Denn da dieser sich mit kratofest nicht vermehren kann, so muß eine allfällige Zunahme desselben auf Vermehrungsvorgänge von Lauda γ fest zu beziehen sein, auch wenn sie sich durch Bakterienzunahme nicht mehr verraten. (Siehe Tabelle S. 10.)

Der Umfang und die Verwickeltheit der Versuche erfordert die Besprechung mindestens einer der Tabellen. Die Versuche sind mit künstlichen M-Konzentrationen angestellt, d. h. der Einfluß der Umwelt ist in dem oben erwähnten Sinne ausgeschaltet. Nr. 1 bis 3 zeigen, daß in M Lauda k fest die Bakterienzahl praktisch unverändert bleibt, daß der zugesetzte Bakteriophage Lauda k sich nicht entwickelt, hingegen Krato k in günstiger Weise. Sehr lehrreich ist ein Vergleich der Probe 3 mit 27 (auch 6 und 9). Die letztere enthielt reine Brühe mit geringer Einsaat von Lauda-k-festen Bakterien bei geringem Gehalte an dem Bakteriophagen Krato k. Die Anfangszahl der Bakterien beträgt in Nr. 27 nur etwa $1/6$ der in der $1/3$ Verdünnung für 3, 6, 9 enthaltenen in der $1/2$ Verdünnung, d. h. in runden Zahlen kommen auf 15 Bakterien in Nr. 27, 400 bis 500 in Nr. 3, 6, 9. Dennoch ist die erreichte Bakteriophagenzahl in allen 4 Proben nach 3 und 8 Stunden nur verhältnismäßig wenig verschieden. Obwohl daher die in diesen Proben erreichten Bakteriophagenzahlen sehr annähernd gleich sind, muß doch die Vermehrungsweise der Bakterien in 27 eine ganz andere gewesen sein als in den übrigen Proben. Die mit Bakterienzunahme verknüpfte Vermehrung vor Erreichung der bakteriellen M-Konzentration bietet also für die Bakteriophagenzunahme, an deren Schnelligkeit gemessen, viel günstigere Bedingungen als die in den M-Konzentrationen einzig mögliche, die zu keiner weiteren Bakterienzunahme führt. Das gleiche tritt auch in allen späteren Versuchen auf.

Setzt man zu der M-Konzentration von Lauda k fest wenig (0,01 ccm) einer M-Konzentration von Krato fest zu, so ist weder für die lauda- noch die kratofesten Bakterien eine Zunahme zu bemerken. Der Kratobakteriophage vermehrt sich ziemlich wie früher, jetzt kann sich aber auch bereits der Bakteriophage Lauda k entwickeln, allerdings erst nach 8 Stunden in wenig, aber deutlich hervortretender Weise. Steigert man die Menge der M-Konzentration von Krato fest auf 0,2 ccm, so vermehrt sich auch Lauda k besser, bei gleichen Mengenverhältnissen beider M-Konzentrationen vermehren sich beide Bakteriophagen günstig, wenn auch noch immer merklich gehemmt, in den späteren Proben, wo die M-Konzentration von Krato k fest über die von Lauda k fest überwiegt (Nr. 13 bis 18) tritt ein analoges, natürlich gerade umgekehrtes Verhalten wie in den Nr. 1 bis 9 auf.

Das gleiche zeigt der folgende Versuch mit den Shigarassen, die gegen Lauda γ und k gefestigt waren. (Siehe Tabelle S. 12.)

Die Wichtigkeit des Gegenstandes mag die Anführung noch eines dritten Versuches rechtfertigen, bei dem unter Verwendung zweier bakteriophagenfester Rassen das Verhalten von gleichzeitig 3 Bakteriophagen geprüft wurde. Von Interesse ist gerade dieser Versuch deshalb, weil in ihm die verwendeten M-Konzentrationen noch nicht vollständig geworden waren und daher noch eine gewisse Zunahme der fremden Rasse zuließen, allerdings in sehr geringem Ausmaße. (Siehe Tabelle S. 13.)

20 Stunden alte, gleich trübe M-Konzentrationen der Rassen Lauda γ fest und Lauda k fest. Je 25,2 ccm zentrifugiert, der Satz in je 21 ccm frischer Brüheaufgeschwemmt.

	Sofort		3 Std.		8 Std.	
	mit Lauda γ	mit Lauda k	mit Lauda γ	mit Lauda k	mit Lauda γ	mit Lauda k
1) 2 ccm M γ fest	1_3 79, 1_4 1		1_3 75, 1_4 2		1_3 71, 1_4 1	
2) 2 „ M γ fest + Lauda γ			1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
3) 2 „ M γ fest + Lauda k			1_2 146, 1_3 4		1_2 l., 1_3 108, 1_4 3	
4) 2 „ M γ fest + 0,01 M k fest	1_3 80, 1_4 2	1_2 23, 1_3 0	1_3 63, 1_4 2	1_2 24, 1_3 1	1_3 83, 1_4 5	1_2 30, 1_3 1
5) 2 „ M γ fest + 0,01 M k fest + Lauda γ			1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
6) 2 „ M γ fest + 0,01 M k fest + Lauda k			1_2 148, 1_3 0		1_2 l., 1_3 67, 1_4 1	
7) 1,8 „ M γ fest + 0,2 M k fest	1_3 60, 1_4 0	1_2 202, 1_3 6	1_3 63, 1_4 1	1_2 138, 1_3 1	1_3 53, 1_4 1	1_2 196, 1_3 4
8) 1,8 „ M γ fest + 0,2 M k fest + Lauda γ			1_2 47, 1_3 0		1_2 l., 1_3 48, 1_4 1	
9) 1,8 „ M γ fest + 0,2 M k fest + Lauda k			1_2 129, 1_3 3		1_2 l., 1_3 58. 1_4 0	
10) 1 „ M γ fest + 1 M k fest	1_3 58, 1_4 1	1_3 28, 1_4 0	1_3 43, 1_4 0	1_3 28, 1_4 2	1_3 46, 1_4 1	1_3 21, 1_4 0
11) 1 „ M γ fest + 1 M k fest + Lauda γ			1_2 ca.100, 1_3 2		1_2 l., 1_3 94, 1_4 1	
12) 1 „ M γ fest + 1 M k fest + Lauda k			1_2 73, 1_3 2		1_2 l., 1_3 42, 1_4 0	
13) 0,2 „ M γ fest + 1,8 M k fest	1_2 280, 1_3 10	1_3 48, 1_4 1	1_2 ca.300, 1_3 13	1_3 33, 1_4 0	1_2 300, 1_3 10	1_3 28, 1_4 1
14) 0,2 „ M γ fest + 1,8 M k fest + Lauda γ			1_2 ca.100, 1_3 1		1_2 l., 1_3 l., 1_4 6	
15) 0,2 „ M γ fest + 1,8 M k fest + Lauda k			1_2 29, 1_3 0		1_2 188, 1_3 7, 1_4 0	
16) 0,01 „ M γ fest + 2 M k fest	1_2 39, 1_3 0	1_3 52, 1_4 0	1_2 51, 1_3 0	1_3 49, 1_4 1	1_2 69, 1_3 1	1_3 46, 1_4 0
17) 0,01 „ M γ fest + 2 M k fest + Lauda γ			1_2 f.l., 1_3 7		1_2 l., 1_3 l., 1_4 10	
18) 0,01 „ M γ fest + 2 M k fest + Lauda k			1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
19) 2 „ M k fest		1_3 66, 1_4 2		1_3 65, 1_4 2		1_3 67, 1_4 1
20) 2 „ M k fest + Lauda γ			1_2 f.l. 1_3 4		1_2 l., 1_3 l., 1_4 9	
21) 2 „ M k fest + Lauda k			1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
22) 2 „ Brühe + M γ fest	1_2 62, 1_3 1		1_2 102, 1_3 2		1_3 54, 1_4 0	
23) 2 „ Brühe + M γ fest + Lauda γ	d. 6		1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
24) 2 „ Brühe + M γ fest + Lauda k	d. 8		1_2 100, 1_3 3		1_3 112, 1_4 5	
25) 2 „ Brühe + M k fest		1_2 18, 1_3 0		1_2 56, 1_3 3		1_3 48, 1_4 1
26) 2 „ Brühe + M k fest + Lauda γ	d. 4		1_2 41, 1_3 0		1_3 l., 1_4 28	
27) 2 „ Brühe + M k fest + Lauda k	d. 6		1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	

18 Stunden alte, gleich trübe M-Konzentrationen der Rassen Lauda γ fest und Krato k fest. Je 36 ccm zentrifugiert und der Satz in je 30 ccm frischer Brühe aufgeschwemmt. Die Verdünnungen von M Krato fest in den Proben 5 bis 8 wurden mit Hilfe von M Lauda γ fest, die von M γ fest in 21 bis 23 mit Hilfe von M Krato fest vorgenommen, die Verdünnungen in den Proben 29 bis 36 mit frischer Brühe.

	Sofort		3 Std.		8 Std.	
	mit Lauda γ	mit Krato k	mit Lauda γ	mit Krato k	mit Lauda γ	mit Krato k
1) 2 ccm M γ fest	1_3 48, 1_4 1		1_3 44, 1_4 2		1_3 53, 1_4 1	
2) 2 „ M γ fest + Lauda γ			1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
3) 2 „ M γ fest + Lauda k			1_2 dicht, 1_3 19		1_2 f. l., 1_3 102, 1_4 3	
4) 2 „ M γ fest + Krato k			1_2 220, 1_3 7		1_2 l., 1_3 300, 1_4 16	
5) 1,8 „ M γ fest + 0,02 M Krato fest	1_3 50, 1_4 1	1_2 47, 1_3 2	1_3 56, 1_4 0	1_2 68, 1_3 4	1_3 46, 1_4 1	1_2 142, 1_3 2
6) 1,8 „ M γ fest + 00,2 M Kr. f. + Lauda γ			1_2 9, 1_3 0		1_2 l., 1_3 21, 1_4 0	
7) 1,8 „ M γ fest + 0,02 M Kr. f. + Lauda k			1_2 74, 1_3 2		1_2 f. l., 1_3 82, 1_4 1	
8) 1,8 „ M γ fest + 0,02 M Kr. f. + Krato k			1_2 80, 1_3 1		1_2 l., 1_3 128, 1_4 4	
9) 1,8 „ M γ fest + 0,2 M Krato fest	1_3 52, 1_4 1	1_2 104, 1_3 2	1_3 46, 1_4 0	1_2 280, 1_3 7	1_3 51, 1_4 2	1_2 520, 1_3 21
10) 1,8 „ M γ fest + 0,2 M Kt. f. + Lauda γ			1_2 65, 1_3 1		1_2 l., 1_3 f. l., 1_4 8	
11) 1,8 „ M γ fest + 0,2 M Kr. f. + Lauda k			1_2 400, 1_3 28		1_2 l., 1_3 300, 1_4 5	
12) 1,8 „ M γ fest + 0,2 M Kr. f. + Krato k			1_2 200, 1_3 5		1_2 l., 1_3 194, 1_4 7	
13) 1 „ M γ fest + 1 M Krato fest	1_3 10, 1_4 0	1_3 13, 1_4 0	1_3 51, 1_4 0	1_3 46, 1_4 0	1_3 46, 1_4 0	1_3 32, 1_4 0
14) 1 „ M γ fest + 1 M Kr. f. + Lauda γ			1_2 l., 1_3 38		1_2 l., 1_3 l., 1_4 c. 100	
15) 1 „ M γ fest + 1 M Kr. f. + Lauda k			1_2 400, 1_3 16		1_2 l., 1_3 96, 1_4 3	
16) 1 „ M γ fest + 1 M Kr. f. + Krato k			1_2 82, 1_3 2		1_2 l., 1_3 82, 1_4 1	
17) 0,2 „ M γ fest + 1,8 M Krato fest	1_2 122, 1_3 3	1_3 21, 1_4 1	1_2 270, 1_3 8	1_3 45, 1_4 1	1_2 360, 1_3 9	1_3 42, 1_4 1
18) 0,2 „ M γ fest + 1,8 M Kr. f. + Lauda γ			1_2 l., 1_3 49		1_2 l., 1_3 l., 1_4 f. l.	
19) 0,2 „ M γ fest + 1,8 M Kr. f. + Lauda k			1_2 dicht, 1_3 46		1_2 l., 1_3 49, 1_4 1	
20) 0,2 „ M γ fest + 1,8 M Kr. f. + Krato k			1_2 29, 1_3 0		1_2 300, 1_3 18, 1_4 0	
21) 0,02 „ M γ fest + 1,8 M Krato fest	1_2 52, 1_3 0	1_3 35, 1_4 1	1_2 96, 1_3 1	1_3 58, 1_4 0	1_2 104, 1_3 4	1_3 51, 1_4 0
22) 0,02 „ M γ fest + 1,8 M Kr. f. + Lauda γ			1_2 l., 1_3 f. l.		1_2 l., 1_3 l., 1_4 f. l.	
23) 0,02 „ M γ fest + 1,8 M Kr. f. + Lauda k			1_2 dicht, 1_3 31		1_2 l., 1_3 73, 1_4 3	
24) 0,02 „ M γ fest + 1,8 M Kr. f. + Krato k			1_2 1, 1_3 0		1_2 82, 1_3 2, 1_4 0	
25) 2 „ M Krato fest		1_3 29, 1_4 0		1_3 40, 1_4 0		1_3 58, 1_4 0
26) 2 „ M Krato fest + Lauda γ			1_2 l., 1_3 f. l.		1_2 l., 1_3 l., 1_4 f. l.	
27) 2 „ M Krato fest + Lauda k			1_2 dicht, 1_3 48		1_2 l., 1_3 78, 1_4 2	
28) 2 „ M Krato fest + Krato k			1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
29) 2 „ Brühe + 0,02 M γ fest	1_2 51, 1_3 1		1_2 132, 1_3 4		1_3 68, 1_4 1	
30) 2 „ Brühe + 0,02 M γ fest + Lauda γ	d. 6		1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
31) 2 „ Brühe + 0,02 M γ fest + Lauda k	d. 11		1_2 400, 1_3 12		1_2 f. l., 1_3 270, 1_4 5	
32) 2 „ Brühe + 0,02 M γ fest + Krato k	d. 0		1_2 f. l., 1_3 35		1_2 l., 1_3 l., 1_4 68	
33) 2 „ Brühe + 0,02 M Krato fest		1_3 40, 1_4 0		1_2 165, 1_3 4		1_3 68, 1_4 0
34) 2 „ Brühe + 0,02 M Kr. f. + Lauda γ	d. 4		1_2 100, 1_3 2		1_2 l., 1_3 l., 1_4 20	
35) 2 „ Brühe + 0,02 M Kr. f. + Lauda k	d. 11		1_2 114, 1_3 5		1_2 l., 1 128, 1_4 4	
36) 2 „ Brühe + 0,02 M Kt. f. + Krato k	d. 1		1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	

1_2 bedeutet in diesem Versuche 1 Öse in 2,5 ccm steriler Brühe.

In immer wiederholten Versuchen hat sich das in den Tabellen ersichtliche Ergebnis bestätigt: wird ein Teil der M-Konzentration einer Rasse durch den gleichen Teil der M-Konzentration einer anderen verwandten ersetzt, so wird beiden Rassen das eigentümliche Gleichbleiben der Bakterienzahl aufgezwungen, obwohl sich unter Zuhilfenahme von Bakteriophagen zeigen läßt, daß bei beiden Rassen Vermehrung stattfinden muß. Allerdings zeigt das Verhalten der Bakteriophagen eine Besonderheit gegenüber jenem, das in Bakterienzuchten mit noch zunehmender Bakterienzahl auftritt; diesen gegenüber erscheint die Bakteriophagenzunahme verlangsamt, wenn auch schließlich hohe Konzentrationen erreicht werden.

Es ist somit klar, daß Altersunterschiede zwischen den Bakterienzellen bei dem Gleichbleiben der Zahl der lebenden Bakterien in den M-Konzentrationen keine entscheidende Rolle spielen können. Dagegen werden gewiß, wie bei allen lebenden Organismen, von vornherein Unterschiede in der Lebensfähigkeit und Widerstandskraft der Individuen bestehen, und werden auch in einer Nährbrühe die äußeren Lebensbedingungen keines einzigen Individuums denen eines anderen völlig gleichen. Es ist daher sehr wohl denkbar, daß bei Zunahme der Dichte der Population und der Intensität der Einwirkung der Zellen aufeinander die minder begünstigten zugrundegehen. Was aber stutzig macht, ist nur die strenge Regelmäßigkeit, daß genau eben so viele Bakterien absterben, als jüngere entstehen.

Diese Tatsache läßt an eine Änderung der Vermehrungsweise der Bakterien in der M-Konzentration denken. Man könnte sich vorstellen, daß die Teilungsvorgänge regelrecht eintreten, daß aber von den beiden Teilstücken immer nur das eine ausreift, zur Assimilation und weiterhin wieder zur Teilung gelangt, während das andere, ohne auszureifen, zugrunde geht.

Teleologisch betrachtet wäre eine solche Vermehrung ein überaus zweckmäßiges Mittel, eine Zucht nach Erreichung der M-Konzentration lebensfähig zu erhalten, wenn keine Dauerformen (Sporen) gebildet werden. Es ist, wie oben angeführt, nicht recht zu begreifen, daß bei genügender Feuchtigkeit, genügenden Nährstoffen, Abwesenheit von Schädlichkeiten, wie sie nachweisbar selbst in natürlichen, geschweige in künstlichen M-Konzentrationen bestehen, eine Bakterienzelle in Ruhe bleiben könnte. Die Zelle, die assimilieren kann, tut dies auch, und damit ist bei Bakterien die Teilung untrennbar verbunden. Fortschreitende Zunahme der lebenden Zellen würde aber bald zu Not und Untergang aller führen. Wenn aber immer die eine Schwesterzelle absterben würde, wäre dies ein Hilfsmittel, die Degeneration aufzuhalten. Das eine Teilstück wird verjüngt, das andere preisgegeben.

Selbstverständlich wird man fordern müssen, daß zu einer solchen kühnen Hypothese, wie die eben vorgetragene, Erfahrungstatsachen beigebracht werden. Dies ist aber außerordentlich schwierig, schon wegen der Dichtigkeit der M-Konzentrationen. Nach Versuchen, die leider noch keine ganz zweifelsfreien Ergebnisse hatten, ist es nicht unmöglich, daß bei sehr großer Verdünnung von Fleischbrühe mit NaCl-Lösung die M-

Konzentration von eingesäten Bazillen eintritt, ohne daß je eine erhebliche Zunahme erfolgt.

Träfe dies wirklich zu, so wäre damit Gelegenheit gegeben, die Frage durch mikroskopische Beobachtung unmittelbat zu entscheiden. Die bisher hergestellten M-Konzentrationen, in denen die vermutete Teilung mit Ausreifen nur eines Teilstückes mit Sicherheit zu erwarten wäre, stellt eine von Bakterien wimmelnde Flüssigkeit dar, in welcher die Verfolgung einzelner Vorgänge sehr erschwert ist. Es ist sehr leicht festzustellen, daß in ihr Teilungen stattfinden, sowohl bei natürlicher als namentlich auch bei künstlicher M-Konzentration und damit den aus den Bakteriophagenversuchen zu ziehenden Schluß durch unmittelbare Beobachtung zu bestätigen. Aber die Verfolgung der Teilstücke ist ungemein schwierig und die Unterscheidung von lebenden und toten Zellen unmöglich. Hingegen wurde in sehr verdünnter Fleischbrühe tatsächlich beobachtet, daß von den zwei Teilstücken nur eines sich vergrößerte und reifte, während das andere nicht zunahm und nach etwa $^3/_4$ Stunden verschwunden war. Sicherheit konnte jedoch keine gewonnen werden.[1])

Unabhängig davon, ob das Gleichbleiben der Bakterienzahl bei fortgehenden Vermehrungsvorgängen vorwiegend auf dem Absterben eines Teiles der Bakterien und der Wucherung des überlebenden Teiles beruht oder, wie Verfasser mehr anzunehmen geneigt ist, auf Änderung der Vermehrungsweise, für die Population selbst ergibt sich daraus die wichtige Folge, daß sie sich, an ihrer natürlichen Grenze angelangt, lebenskräftig erhalten kann. Sie kann nie über eine gewisse Dichte hinaus dringen, aber sie vermag sich auf der vorherbestimmten Dichte eine Zeitlang in voller Lebenskraft zu erhalten.

Daraus folgt aber, daß für jede Bakterienpopulation mindestens zwei Zustände unterschieden werden müssen: das Stadium der Jugend, dadurch gekennzeichnet, daß die Zahl der lebenden Zellen und damit die Populationsdichte zunimmt (Stadium der Lebendzellzunahme); dann folgt der Zustand der Reife der M-Konzentration, gekennzeichnet durch eine Populationsdichte, die vorhergeasgt werden kann und die längere Zeit unverändert beibehalten wird. (Stadium des Lebendzellgleichstandes.)

Der Reifezustand geht dann allmählich in den Alters- oder Greisenzustand über, dadurch gekennzeichnet, daß jetzt die Zahl der lebenden Bakterien immer weiter unter die M-Konzentration absinkt; er ist eines genaueren Studiums noch bedürftig. Bei welcher Populationsdichte der Lebendzellgleichstand eintritt, ist eine Funktion der spezifischen Beschaffenheit der Bakterienart, nicht eine solche der Umwelt. Von größter Wichtigkeit ist die Umwelt aber für die im ganzen erzeugte Masse von lebenden

1) Die Schwierigkeit mikroskopischer Entscheidungen wird wohl am besten durch die Tatsache bewiesen, daß bis heute über den Lösungsvorgang der Bakterien durch Bakteriophagen fast nichts bekannt ist. Die Beobachtungen von d'Herelle selbst betreffen mehr den Erfolg als den Vorgang der Lösung; die bisher einzig brauchbaren mikroskopischen Untersuchungen von Seisser (dieses Archiv Bd. 92, S. 189) lassen den wichtigen Zusammenhang der Bakteriophagenwirkung mit der Bakterienvermehrung vermuten, es ist aber klar, daß viel mehr Vorgänge und Veränderungen stattfinden müssen, als dieser sorgfältige Beobachter sehen konnte. Verfasser gesteht offen, daß er bei vielmaligen Versuchen nicht mehr wahrnahm, als daß die Bakterien sich teilten und dann verschwunden waren. Es kam aber auch vor, daß in Proben mit sicher wirksamen Bakteriophagen anscheinend gar nichts geschah.

und toter Bakteriensubstanz und die Dauer der einzelnen Zustände. Wann das Stadium der Reife erlangt wird, hängt einmal von der Größe der Einsaat ab. Bei gleichbleibender Einsaat macht es einen gewaltigen Zeitunterschied aus, ob die Temperatur niedrig oder hoch ist, ob Luftzutritt erfolgt oder behindert wird, ob gewisse Nährstoffe vorhanden sind oder fehlen. Sehr rasch kann das Reifestadium erlangt werden, aber auch, fast sofort, in das Greisenstadium übergehen bei Zuckerzusatz, wo offenkundig die Umweltveränderung durch Reaktionswechsel die Ursache davon ist, daß die ständige Bakterienzahl der M-Konzentration nur sehr kurze Zeit nachweisbar bleibt. Künstlich kann man das Jugendstadium vollkommen ausschalten, indem man von vornherein so viele lebende Bakterien einsät, daß sie der M-Konzentration entsprechen, also durch Herstellung der sog. künstlichen M-Konzentration. Man kann solche Zuchten dann wahrscheinlich dauernd auf dem Reifezustand erhalten. Stellt man sich eine erste künstliche M-Konzentration her, läßt sie 10 Stunden bei 37°, zentrifugiert ab, schwemmt den Satz in der gleichen Menge frischer Fleischbrühe auf und wiederholt das nach 10 Stunden immer wieder, so erhält man bei der quantitativen Untersuchung immer nahezu die gleichen Werte für die Populationsdichte, die der M-Konzentration des betreffenden Bakteriums entsprechen. Verfasser ist dieser Versuch bisher immer bis zu dreimaliger Wiederholung geglückt, im besten Falle bis zu 6maliger; dann waren Verunreinigungen nicht mehr zu vermeiden gewesen.

Damit ergibt sich aber ein Grundsatz von mindestens theoretisch hoher Bedeutung. Es geht nicht an, zwei Bakterienzuchten in der gleichen Nährflüssigkeit ohne Weiteres zu vergleichen. Es macht einen sehr erheblichen Unterschied aus, ob die eine im Jugend-, die andere im Reifezustand, die dritte in dem des Greisenalters ist. Praktisch arbeitet man wohl bei Brühezuchten, die man zu Versuchen als „jung" verlangt, immer mit Reifezuständen, bei Agarzuchten in der Regel mit greisenhaften. Es ist daher bei Verwendung immer des gleichen Stammes und der gleichen Züchtungsbedingungen möglich, jederzeit in einer Öse von Fleischbrühe die gleiche Bakterienzahl zu erhalten, wenn man die erlangte Reife, d. h. die Erreichung der M-Konzentration abwartet. Das erleichtert das quantitative Arbeiten mit Bakterien in hohem Grade.

Die theoretische Bedeutung der Unterscheidung von Jugend und Reife sei an einem Beispiele erläutert. Es trete in einer Zucht Stillstand der Bakterienzunahme ein. Handelt es sich um eine reife Zucht, so ist hierin nichts Krankhaftes zu erblicken, die Population ist dennoch als „gesund" zu bezeichnen; war aber die Zucht noch im Jugendzustande, so erscheint die mangelnde Zunahme als Zeichen einer schwersten Krankheit. Wie wichtig solche Erwägungen werden können, geht am einfachsten aus der Tatsache hervor, daß wir bisher noch immer in der größten Verlegenheit sind, Kennzeichen für den normalen oder krankhaften Zustand einer Population (eines sozialen Körpers) als sicher anzuführen. Es dürfte auch schwer sein, sie aufzufinden, so lange man nicht einen Einblick in die Gesetzmäßigkeiten der Populationen gewonnen hat. Diese auf rein statistischem Wege auffinden zu wollen, setzt die Forschung Gefahren aus, die niemals richtiger und eindringlicher als von Gruber (Statistische Kausalforschung im Handbuch von Gruber-Rubner, Bd. IV, 3, S. 401) geschildert wurden: „nur das Experiment vermag über die wirkliche gesetzmäßige Aufeinanderfolge des Geschehens klaren Aufschluß zu geben". Einen

Versuch der experimentellen Auffindung von Populationsgesetzen und nicht mehr soll diese Arbeit darstellen.

Wie dargelegt wurde, hat die M-Konzentration artspezifischen Charakter. Dem Bakterium ist es schon mitgegeben, daß es bei bestimmten Außenbedingungen nur Populationen von bestimmter Dichte erreichen kann. Überlegt man aber, was nach den bisherigen Versuchen den nächsten Grund dafür bilden könnte, daß sich nicht mehr als eine gewisse Zahl von Zellen in der Meßeinheit lebend halten können, obwohl nach den äußeren Verhältnissen eine weit höhere Zahl durchaus möglich wäre, so findet man keine andere Ursache als diese Zahl selbst. Alles, was die Zahl lebender Bakterien herabsetzt, Filtrieren, Zentrifugieren, Abtöten, erlaubt das neuerliche Eintreten einer Vermehrung mit Zunahme.

Die Zahl an sich bedeutet natürlich nichts, um so mehr die Zahl im Verhältnis zur Maßeinheit, d. h. die Konzentration. Verfasser versinnbildlicht sich die hier geltenden Umstände auf folgende Weise. Das Gesetz der M-Konzentration besagt, daß in einer Öse einer bestimmten Nährlösung immer die gleiche Zahl von z. B. Shigabazillen lebend bleiben kann, nie mehr. Man denke sich nun die Nährlösung in „M-Einheiten" zerlegt und bezeichne als solche die kleinste Menge der Nährflüssigkeit, in welcher gerade ein lebender und funktionierender Bazillus bestehen kann. Finden sich bei der Bestimmung der M-Konzentration etwa 1000 Bazillen in der untersuchten Flüssigkeitsmenge, so hat diese 1000 M-Einheiten enthalten. Es entspricht eine M-Einheit gerade dem Lebensraum des betreffenden Bazillus, der gewissermaßen zu den Arteigenschaften des Bakteriums gehört und daher auch (s. später) für verschiedene Bakterien verschieden ist[1]). Ihn genauer zu definieren ist allerdings schwer; am einfachsten stellt man sich ihn als das Mindestmaß von Platz vor, dessen der Bazillus bedarf, um beim Vorhandensein der sonstigen Bedingungen seine Lebensfunktionen erfüllen zu können, zu denen natürlich auch die Vermehrung gehört. Sind in 1000 M-Einheiten nur 10 Bakterien vorhanden, so kann die Lebendzahlzunahme erfolgen, von den durch Assimilation reifenden Teilstücken bleibt das eine in der ursprünglichen M-Einheit, das andere tritt in die nächste freie über. In dem Augenblicke der erreichten M-Konzentration ist jede M-Einheit besetzt, eine Lebendzahlzunahme unmöglich geworden. Wenn jetzt der Bazillus im Raum a sich teilt, so muß entweder der Bazillus im Nebenraume b absterben, damit eine der Tochterzellen aus a an seine Stelle treten kann, oder von den beiden Teilstücken entwickelt sich nur das eine zur Reife, während das andere im frühen Stadium zugrundegeht. In beiden Fällen findet eine fortwährende Verjüngung der zahlenmäßig gleichbleibenden Population statt, allerdings in ganz verschiedener Weise. Bei der ersten Annahme ist sie mit einer Auslese schärfster Art verbunden, da das Zugrundegehen der einen Zelle, die sich vor Erreichung der M-Konzentration gerade wie die andere vermehren konnte, eine Minderwertigkeit voraussetzt, bei der zweiten fehlt die Auslese, indem einfach jeder Zelle selbst von die „Gleichzahlteilung" aufgezwungen wird.

---

1) Vgl. dazu besonders: Ratzel, Der Lebensraum, eine biogeographische Studie. Tübingen 1901. Die Bedeutung des Begriffes bei Ratzel und hier ist aber eine so verschiedene, daß die Bezeichnungspriorität kaum in Betracht käme.

Gesetzt nun, man hätte es in der Hand, nach erreichter M-Konzentration die M-Einheit zu verkleinern oder zu vergrößern. Dann würden in der als Beispiel gewählten Maßeinheit mehr als 1000 Bazillen ihren Lebensraum finden, es müßte sofort wieder Lebendzahlzunahme eintreten oder es wäre der Lebensraum nur noch für 500 vorhanden, die übrigen 500 müßten absterben. Solche eigenartige Absterbeprozesse sind offenbar überall in der Natur und auch in den bakteriologischen Züchtungen zu finden, und man wird auf sie mehr achten, sobald man sich davon überzeugt haben wird, daß Umweltveränderungen für sie nur beeinflussend, nicht aber entscheidend sind. Aus diesem Grunde wurde den Versuchen der Veränderung der M-Einheiten große Aufmerksamkeit zugewendet. Bisher mit sehr geringem Erfolge. Denn es stellte sich heraus, daß eine Verkleinerung der M-Einheit ebenso schwer zu erzielen ist wie eine Vergrößerung. Die Vergrößerung wäre daran erkennbar, daß in der M-Konzentration weniger Bakterien als sonst auftreten. Nichts lag näher, als dies durch Verminderung der Nährstoffe zu erreichen. Es sind aber bereits früher Versuche mitgeteilt worden, daß Verdünnung mit NaCl-Lösung bis zu sehr beträchtlichem Grade nicht zum Ziele führte: die Zahl der erreichbaren Bakterien blieb annähernd in der verdünnten Brühe die gleiche wie in der unverdünnten und bei weiterer Steigerung der Verdünnung traten so unkontrollierbare Verhältnisse ein, daß sie für den beabsichtigten Zweck nicht zu verwerten waren. Als noch schwieriger erwies sich die versuchte Verkleinerung der M-Einheit. Es ist zwar klar, daß jede Verbesserung des Nährbodens, welche zur Ausbildung stärkerer Trübung, also zur Erzeugung von mehr Bakteriensubstanz führt, zu irgendeiner Zeit eine stärkere Anhäufung von Bakterien voraussetzt, als sie im nichtverbesserten Nährboden eintritt. Diese Zeit läßt sich aber nicht erfassen. Denn wie aus den zitierten Versuchen von Singer und Hoder hervorgeht, erhält man auch in gelüfteter oder gezuckerter Brühe keine höhere Konzentration lebender Bakterien.

Auf die sonstigen technischen Schwierigkeiten der Versuche braucht kaum erst hingewiesen zu werden; sie lassen sich nur mit Hilfe der künstlichen M-Konzentrationen lösen. Denn selbstverständlich bedeutet es keine Verkleinerung der M-Einheit, wenn man eine gegebene M-Konzentration in Brühe nachträglich mit irgend etwas, auch in kleinster Menge, verdünnt. Denn bei der ohnedies zu großen Üppigkeit unserer Fleischbrühe[1]) würde der Zusatz von auch nur $^1/_{10}$ oder $^1/_{100}$ Flüssigkeit nichts weiter als eine Vermehrung der Zahl der M-Einheiten bedeuten. Der einzig gangbare Weg ist der, in einer Nährflüssigkeit von bekannter M-Einheit die M-Konzentration zu erzeugen, die Bakterien abzuzentrifugieren und den Satz in der Flüssigkeit mit anderer M-Einheit wieder zu verteilen. Die Schwierigkeit, die anfangs gar nicht erwartet wurde, besteht nur darin, die Flüssigkeit mit der anderen M-Einheit herzustellen; sie wäre selbstverständlich nicht gelöst, wenn

1) Man könnte den in dieser Veröffentlichung mitgeteilten Versuchen leicht den Vorwurf machen, immer mit der üblichen Fleischbrühe gearbeitet zu haben, also mit einer viel zu reichlichen Nährlösung, in der die M-Konzentration, ähnlich wie die in einer Zuckerbrühe , neben lebenden sehr viele tote Zellen enthält. Der Vorwurf ist nicht unberechtigt, wenn man sieht, daß eine 20fach verdünnte Brühe annähernd ebensoviel lebende Bazillen erzeugt wie die unverdünnte, trotz deutlich geringerer Trübung. Es ist durchaus möglich, daß ganz reine Verhältnisse erst bei möglichster Verdünnung deutlich hervortreten, so wie dies für viele Fragen der physikalischen Chemie zutrifft. Dennoch dürfte die Erkennung der allgemeinen Gesetzmäßigkeiten auch mit der gewählten Nährbrühe möglich sein und daher diese Mitteilung rechtfertigen.

man einen notwendigen Nährstoff, etwa ein unentbehrliches Salz, wegließe; damit hätte man nicht die M-Einheit verkleinert, sondern den „Lebensraum“ gänzlich aufgehoben.

Trotzdem tritt eine Veränderung der M-Einheit in alternden Zuchten von selbst ein und sie mit dem Greisenstadium der Population in Verbindung zu bringen, liegt nahe. Ein Mittel, um die M-Konzentration einer Nährlösung zu ändern, ist die Erschöpfung derselben durch Wachsenlassen der zugehörigen Bakterien. Dieses vermag somit die M-Einheiten zu vergrößern. Ist dies aber eingetreten, so heißt es, daß die Flüssigkeitsmenge, die vorher 1000 Bakterien Lebensraum bot, jetzt nur noch für etwa 700 hinreicht; die überschüssigen 300 müssen absterben. Tatsächlich sinkt in alternden Kulturen die Bakterienzahl auf diese Weise: nicht alle darin noch lebenden Bakterien werden gleich lebensschwach, sondern ihre Zahl sinkt, aber die überlebenden erweisen sich als normal. Erst in ganz alten Zuchten ändern sich die Verhältnisse noch mehr und auch die übrigbleibenden Zellen erfahren Schädigungen, die sich in mikroskopischen Degenerationen, im Auftreten von sog. Mutationen, vielleicht auch in der Ausbildung von Bakteriophagen äußern.

Dieses Verhalten läßt sich im Versuche benutzen. Läßt man Shiga erst zur M-Konzentration heranwachsen und zentrifugiert ab, so ist die neueinsetzende Trübung fast immer schwächer als die erste, die Zahl der lebenden Keime kann bereits kleiner sein als früher, jedenfalls dauert es länger bis die M-Konzentration erreicht wird. Nach mehrmaliger Wiederholung des gleichen Vorgehens erhält man eine klare Flüssigkeit, die wirklich weniger Bakterien ergeben kann. Es ist also die M-Einheit darin vergrößert worden.

Versuch. 10 ccm Fleischbrühe waren mit Shiga beimpft und 20 Stunden im Brutschrank gehalten worden. Danach wurde bis zur Klarheit zentrifugiert und ohne neue Impfung in den Brutschrank gestellt und dies 4 mal wiederholt. Immer trat in den klar gewordenen Proben schon nach wenigen Stunden neue Trübung auf, die aber merklich schwächer blieb als zu Beginn. Zum Hauptversuche dienten 10 ccm 16 Stunden alter Shigazucht, welche in Teilen von je 2,5 ccm zentrifugiert wurden; die Sätze wurden in frischer Brühe und in der durch 4 maliges Wachsen erschöpften aufgeschwemmt.

	Sofort	3 Std.
1) Satz + 2 ccm fr. Brühe	1_3 82, 1_4 2	1_3 116, 1_4 2
2) Satz + 2 ccm fr. Brühe + Krato k	dir. 28	1_2 92, 1_3 2
3) Satz + 2 ccm ersch. Brühe	1_3 91, 1_4 2	1_3 84, 1_4 1
4) Satz + 2 ccm ersch. Brühe + Krato k . . .	dir. 22	1_2 14, 1_3 0
5) 2 ccm fr. Brühe + Shiga	1_3 104, 1_3 3	1_3 56, 1_4 3
6) 2 ccm fr. Brühe + Shiga + Krato k	dir. 18	1_2 200, 1_3 22
7) 2 ccm ersch. Brühe + Shiga	1_2 130, 1_3 4	1_3 20, 1_4 0
8) 2 ccm ersch. Brühe + Shiga + Krato k . . .	dir. 24	1_2 19, 1_3 0

	8 Std.	24 Std.
1) Satz + 2 ccm fr. Brühe	1_3 92, 1_4 2	1_3 90, 1_4 2
2) Satz + 2 ccm fr. Brühe + Krato k . .	1_2 l., 1_3 f.l., 1_4 20	1_3 f.l., 1_4 32
3) Satz + 2 ccm ersch. Brühe	1_3 66, 1_4 2	1_3 48, 1_4 1
4) Satz + 2 ccm ersch. Brühe + Krato k .	1_2 f.l., 1_3 62, 1_4 2	1_2 l., 1_3 80, 1_4 2
5) 2 ccm fr. Brühe + Shiga	1_3 112, 1_4 4	1_3 128, 1_4 4
6) 2 ccm fr. Brühe + Shiga + Krato k . .	1_2 l., 1_3 l., 1_4 43	1_3 l., 1_4 62
7) 2 ccm ersch. Brühe + Shiga	1_3 48, 1_4 0	1_3 61, 1_4 1
8) 2 ccm ersch. Brühe + Shiga + Krato k .	1_2 dicht, 1_3 11, 1_4 0	1_2 f.l., 1_3 67, 1_4 2

Im ganzen scheint der Ausfall der Erwartung zu entsprechen. Nr. 1 bietet die gewöhnlichen Verhältnisse der M-Konzentration, Gleichbleiben der Zahl,

aber in Nr. 2 doch starke Bakteriophagenzunahme. In Nr. 3 konnte sich die Bakterienzahl in der erschöpften Brühe nicht halten, sondern sank ab, obwohl die, wenn auch gemäßigte, Bakteriophagenzunahme in Nr. 4 anzeigt, daß gleichwohl Vermehrungsvorgänge stattfinden müssen. Die Kontrollen 5 und 6 zeigen das gewöhnliche Verhalten rascher Bakterien und Bakteriophagenzunahme bis zu einer M-Konzentration. Beides ist weit weniger hervortretend in den Kontrollen 7 und 8 mit erschöpfter Brühe.

Die erwartete Vergrößerung der M-Einheit scheint also wirklich erreicht worden zu sein und damit konnte die ursprüngliche Bakterienzahl in Nr. 3 nicht aufrechterhalten werden, sondern mußte sinken, also eine Art Desinfektionswirkung eintreten, obwohl daneben Vermehrungsvorgänge in der gleichen Flüssigkeit bestehen.

Gleichwohl soll auf solche Versuche kein besonderes Gewicht gelegt werden. Die Frage der Veränderung der M-Einheit hat sich als so schwierig erwiesen, daß sie ein ganz eigenes Studium erfordert und betrachtet man die Zahlen in Nr. 7 genauer, so merkt man, daß in der Flüssigkeit eine ungemein langsame Bakterienvermehrung erfolgt ist, die nach 24 Stunden zu einer Zahl geführt hat, die gerade um die Hälfte kleiner ist als in der entsprechenden Probe 5. Abgesehen davon, daß eine noch weitere Vergrößerung derselben nach vielleicht 48 Stunden nicht auszuschließen ist, wäre also die M-Einheit durch das lange Wachsenlassen der Bazillen gerade nur einmal vergrößert worden, was denn doch zu gering erscheint, um wichtigere Schlüsse daraus zu ziehen.

Wenn sich so Versuche mit willkürlicher Veränderung der M-Einheiten als derzeit unausführbar erwiesen haben, so ist es doch möglich, dem Gegenstande durch folgende Überlegung näherzutreten. Befinden sich in der Maßeinheit einer Nährlösung 1000 M-Einheiten und setzt man gerade 1000 lebende Bakterien hinzu, so erhält man die gewöhnliche künstliche M-Konzentration mit bekannten Eigenschaften. Fügt man aber 2- oder 4000 Bakterien hinzu, so ändert sich zwar an der M-Einheit absolut nichts, relativ muß aber Ähnliches eintreten, als wenn man gegebene 2- oder 4000 M-Einheiten plötzlich auf 1000 herabsetzen könnte. Die Versuche haben vom soziologischen Standpunkte dabei das Interesse, daß sie die Frage nach dem Geschehen in einer übervölkerten Population berühren. Der Begriff der Übervölkerung hat dabei hier einen wohl bestimmten, fast könnte man sagen, absoluten Charakter. Es handelt sich nicht um eine relative Übervölkerung, lediglich um ein Mehr von Populationsmitgliedern im Verhältnis zur gerade gegebenen Umwelt, der Menge der verfügbaren Nährstoffe z. B. Denn mit der Gegebenheit der Populationsgrenze durch die M-Konzentration oder die Zahl der M-Einheiten für die Flüssigkeitseinheit, gewinnt auch die Übervölkerung eine bestimmte Definierbarkeit: übervölkert ist eine Population, sobald die Zahl ihrer Mitglieder die der gegebenen M-Konzentration übersteigt.

Auf natürliche Weise ist eine Übervölkerung nicht zu erhalten, es wäre denn, daß in künstlich verbesserten, etwa zuckerhaltigen Nährlösungen eine solche für kurze Zeit eintritt; das Ergebnis der Anhäufung von toten Bakterien würde tatsächlich dem entsprechen, was bei künstlicher Erzeugung einer Übervölkerung eintritt.

Von vornherein muß man bei solchen Versuchen darauf verzichten, die große Menge der Bakterien, die man braucht, von Agarzuchten zu entnehmen. Das ginge nur für grobe Versuche, da man nie weiß, wieviel von der Bakterienmasse einer Agarzucht lebendig ist, aber ruhig annehmen kann, daß meist die toten Bakterien zahlreicher sind als die lebenden. Hingegen schienen Fleischbrühezuchten geeignet, und es erscheint sehr einfach, zu überlegen, daß man beim

Zentrifugieren von 4 ccm einer M-Konzentration und Aufschwemmen des Satzes in nur 2 ccm frischer Fleischbrühe eine doppelte Übervölkerung erhalten müsse.

Versuch. 15stündige Fleischbrühezucht von Shiga wurde zentrifugiert und die erhaltenen Sätze so verteilt, daß der Satz von je 1,2 ccm, bzw. der von 7,2 ccm auf je 1 ccm frischer Fleischbrühe kam. Die Proben wurden in zwei Reihen hergestellt, deren eine unverändert blieb, während die andere ½ Stunde auf 56° erwärmt wurde, was zur Sterilität ausreichte. Die zugesetzte frische Fleischbrühe enthielt für die betreffenden Proben sehr stark verdünnte Bakteriophagen, deren Stärke durch direktes Ausstreichen von 1 Öse ermittelt wurde. Alle Proben erhielten eine Einsaat von je 1 Tropfen frischer Shigabrühe.

	Sofort	3 Std.	8 Std.
1) Satz 1 M in 1 ccm Brühe + Shiga	l_3 180, l_4 8	l_3 212 l_4 20	l_3 220, l_4 16
2) Satz 1 M in 1 ccm Brühe + Shiga + Lauda γ	d. 2	l_2 f.l. l_3 16	l_3 l., l_4 68
3) Satz 1 M in 1 ccm Brühe + Shiga + Lauda k	d. 2	l_2 88, l_3 2	l_3 dicht, l_4 19
4) Satz 1 M in 1 ccm Brühe + Shiga + Krato k	d. 3	l_2 f.l., l_3 66	l_3 l., l_4 65
5) Satz 6 M in 1 ccm Brühe + Shiga	l_3 540, l_4 22	l_3 510, l_4 24	l_3 408, l_4 23
6) Satz 6 M in 1 ccm Brühe + Shiga + Lauda γ	d. 2	l_2 f.l., l_3 9	l_3 l., l_4 70
7) Satz 6 M in 1 ccm Brühe + Shiga + Lauda k	d. 0	l_2 100, l_3 23	l_3 220, l_4 13
8) Satz 6 M in 1 ccm Brühe + Shiga + Krato k	d. 1	l_2 f.l., l_3 83	l_3 300, l_4 20
9) Wie 1, ½ Std. 56° + Shiga	l_2 204, l_3 7	l_2 700, l_3 35	l_3 120, l_4 4
10) Wie 1, ½ Std. 56° + Shiga + Lauda γ	d. 3	l_2 f.l.. l_3 58	l_3 l.. l_4 f.l.
11) Wie 1, ½ Std. 56° + Shiga + Lauda k	d. 0	l_2 0, l_3 0	l_2 62, l_3 1
12) Wie 1, ½ Std. 56° + Shiga + Krato k	d. 3	l_2 0, l_3 0	l_2 48, l_3 0
13) Wie 5, ½ Std. 56° + Shiga	l_2 190, l_3 8	l_2 600, l_3 48	l_3 128, l_4 4
14) Wie 5, ½ Std. 56° + Shiga + Lauda γ	d. 3	l_2 1, l_3 0	l_3 f.l., l_4 8
15) Wie 5, ½ Std. 56° + Shiga + Lauda k	d. 1	l_2 0, l_3 0	l_2 0, l_3 0
16) Wie 5, ½ Std. 56° + Shiga + Krato k	d. 0	l_2 0, l_3 0	l_2 0, l_3 0
17) 1 ccm Brühe + Shiga	l_2 198, l_3 5	l_2 1000, l_3 88	l_3 162, l_4 11
18) 1 ccm Brühe + Shiga + Lauda γ .	d. 2	l_2 l., l_3 l.	l_3 l., l_4 f.l.
19) 1 ccm Brühe + Shiga + Lauda k .	d. 1	l_2 f.l., l_3 200	l_3 f.l., l_4 109
20) 1 ccm Brühe + Shiga + Krato k .	d. 8	l_2 l., l_3 f.l.	l_2 l., l_3 300

Die Verdünnung l_2, l_3 usf. bedeutet, daß 1 Öse der Versuchsprobe in 1 ccm sterile Fleischbrühe übertragen wurde usw.

Der Versuch zeigt zunächst wieder, daß die einfache künstliche M-Konzentration in ihrer Bakterienzahl wesentlich gleich bleibt oder bei der jungen Zucht, die hier verwendet worden war, nur eine ganz geringe Zunahe aufwies. Zugesetzte Bakteriophagen vermehrten sich wie immer, mit einer besonders nach 3 Stunden deutlichen Verzögerung gegenüber den Kontrollen, in denen die gewöhnliche Lebendzellzunahme der Bakterien stattfand. Bei der 6fachen künstlichen M-Konzentration erfolgt ein ständiges Absinken der Bakterienzahl, das übrigens nach 8 Stunden noch nicht bis zu den Werten der einfachen M-Konzentration gediehen ist. Bakterieophagen vermehren sich dabei aber höchstens so wie in der einfachen M-Konzentration, eher schwächer; deutlich bleibt, daß neben dem Absterben von Bakterien in derselben Flüssigkeit auch Vermehrungsvorgänge da sein müssen. Schließlich zeigt der Versuch, daß alle Gesetze der M-Konzentration nur für lebende Zellen gelten: auch die 6fache, aber erhitzte M-Konzentration läßt sofort Zunahme frisch eingesäter Bakterien zu,

während die Entwicklung der Bakteriophagen für Lauda k und Krato k sehr stark, für Lauda γ weniger, aber in Nr. 14 sehr merklich gehemmt ist, worüber bereits vorstehend gesprochen wurde. Auffallend bleibt aber Folgendes. Die Probe 5 enthielt die 6fache Zahl der in der Probe 1 vorhandenen Bakterien, es waren also in ihr zu Beginn des Versuchs etwa 1100 Bakterien zu erwarten; gefunden wurde aber knapp nur die Hälfte. Das trat noch viel stärker in den anderen Versuchen auf, von denen der folgende angeführt sei.

Versuch. Shigabrühe, 20 Stunden alt, wird so zentrifugiert, daß 4 Röhrchen den Satz von je 1,2, 4 den von 3, 4 den von 6 ccm enthalten. Alle Sätze werden in je 1 ccm frischer Fleischbrühe aufgeschwemmt, welche für die betreffenden Proben einen Zusatz der zur Untersuchung bestimmten, stark verdünnten Bakteriophagen enthielt. In alle Proben erfolgte eine Einsaat von 1 Tropfen frischer Shigabrühe.

	Sofort	3 Std.	8 Std.
1) 1 M in 1 ccm Brühe	l_3 88; l_4 2	l_3 92, l_4 1	l_3 86, l_4 1
2) 1 M in 1 ccm Brühe + Lauda γ	d. 30	l_2 l., l_3 69	l_3 l., l_4 üb. 100
3) 1 M in 1 ccm Brühe + Lauda k	d. 33	l_2 f.l., l_3 60	l_3 f.l., l_4 93
4) 1 M in 1 ccm Brühe + Krato k	d. 30	l_2 f.l., l_3 58	l_3 f.l, l_4 38
5) 2,5 M in 1 ccm Brühe	l_3 162, l_4 9	l_3 101, l_4 2	l_3 122, l_4 6
6) 2,5 M in 1 ccm Brühe + Lauda γ	d. 27	l_2 l., l_3 38	l_3 l., l_4 400
7) 2,5 M in 1 ccm Brühe + Lauda k	d. 31	l_2 f.l., l_3 57	l_3 dicht, l_4 28
8) 2,5 M in 1 ccm Brühe + Krato k	d. 42	l_2 f.l., l_3 29	l_3 128, l_4 22
9) 5 M in 1 ccm Brühe	l_3 136, l_4 4	l_3 127, l_4 6	l_3 152, l_4 7
10) 5 M in 1 ccm Brühe + Lauda γ	d. 35	l_2 l., l_3 64	l_3 l., l_4 52
11) 5 M in 1 ccm Brühe + Lauda k	d. 40	l_2 f.l. l_3 68	l_3 176, l_4 4
12) 5 M in 1 ccm Brühe + Krato k	d. 40	l_2 dicht, l_3 28	l_3 178, l_4 7
13) 1 ccm Brühe	l_2 160, l_3 3	l_2 dicht, l_3 21	l_3 114, l_4 2
14) 1 ccm Brühe + Lauda γ	d. 22	l_2 l., l_3 l.	l_3 l., l_4 69
15) 1 ccm Brühe + Lauda k	d. 34	l_2 l., l_3 dicht	l_3 f.l., l_4 82
16) 1 ccm Brühe + Krato k	d. 32	l_2 l., l_3 f.l.	l_3 l., l_4 80

Der Versuch lehrt wie der vorige, das Bestehen von Vermehrungsvorgängen in den künstlich übervölkerten M-Konzentrationen, welche praktisch die gleichen sind, ob nun die Übervölkerung eine mäßige oder starke ist. Das nebenhergehende Absterben der überschüssigen Bakterien ließ sich hier nicht deutlich zeigen, weil die Proben mit der 2½- und der 5fachen M-Konzentration von vornherein nicht viel mehr lebende Bakterien enthielten, als die mit der einfachen. Der Versuch bildet das stärkste Beispiel für die ausnahmslos, wenn auch in verschiedenem Grade festgestellte Erscheinung, daß bei der Vereinigung der Bakterien aus mehreren M-Konzentrationen durch Zentrifugieren ein sehr bedeutendes Absterben stattfindet.

Das außerordentliche Ergebnis des Versuches war Veranlassung, dem Gegenstande besonders näher zu treten.

Je 1 ccm einer 20stündigen Brühezucht der gegen Lauda γ festen Shigarasse wurde in 8 Röhrchen gefüllt, zentrifugiert, der Satz in je 1 ccm frischer Brühe verteilt und die Bakterienzahl in jedem Röhrchen bestimmt. Sie betrug für die l_3-Verdünnung (1 Öse in immer 2,5 ccm steriler Brühe):

47, 36, 50, 49, 43, 63, 54, 59,

somit eine befriedigende Übereinstimmung, nach der die Mittelzahl etwa 53 betrug. Nun wurde eines der Röhrchen für sich zentrifugiert, in einem zweiten wurden 3, in dem dritten die 4 übrigen Proben vereint und zentrifugiert, die Sätze dann in je 1 ccm frischer Brühe aufgeschwemmt. Sie enthielten, wieder für die l_3-Verdünnung, 71, 168 und 172 Bakterien. Die Zahl in 1 M war somit

etwas höher als die früher gefundene Mittelzahl; nach ihr hätten in 3 M statt der gefundenen 168 Bakterien etwa 213 sein müssen, bei 4 M statt 172 284. Das Schicksal dieser Bakterien wurde nun verfolgt.

	1 M	3 M	4 M
Sofort	71	168	172
nach 2 Stunden	71	171	186
„ 6 „	112	105	134
„ 10 „	115	87	111
„ 24 „	122	94	94

In der frischen Brühe der künstlichen einfachen M-Konzentration hatte somit eine ganz geringe Vermehrung stattgefunden, in der drei- und vierfachen aber ein Absinken, welches nach 10 und 24 Stunden praktisch alle Proben gleichmacht.

Die Erklärung dieser Vorkommnisse dürfte nicht schwer zu geben sein. Schon bei Zentrifugieren einer einfachen M-Konzentration muß eine Verdichtung der Konzentration der Bakterien stattfinden, die ursprünglich in z. B. 1 ccm verteilt, jetzt in den Bruchteilen der Flüssigkeit angehäuft sind, welche den Boden des Röhrchens bedecken. Ist nun eine solche Anhäufung über die M-Konzentration hinaus schädlich, so muß Absterben erfolgen, zu dem auch die mechanischen, mit dem Zentrifugieren verbundenen Eingriffe das Ihre beitragen dürften. Für einfache M-Konzentrationen fällt das Absterben nicht allzusehr auf, wird aber viel stärker für mehrfache M-Konzentrationen, ist immer nachweisbar und nimmt gelegentlich so außerordentliche Formen an, wie in dem früher angeführten Versuche.

Die entscheidenden Versuche wurden wieder mit Mischungen bakteriophagenfester Rassen angestellt.

Der folgende Versuch möge in seinem Ergebnisse gleichzeitig mit seiner Erklärung vorweg besprochen werden. Ein- und mehrfache künstliche M-Konzentrationen wurden mit einer 19stündigen Brühezucht der gegen Krato k festen Rasse in bekannter Weise hergestellt. Man sieht, daß die Bakterienzahlen in der einfachen M-Konzentration durch 24 Stunden gleich bleiben und daß der zugesetzte Bakteriophage Krato k sich nicht zu vermehren vermag. Setzt man Normalshiga zu, so läßt sich dessen Schicksal zwar nicht direkt verfolgen, aber Kratobakteriophagen erfahren sofort eine Zunahme bis zu 8 Stunden, während ihre Zahl später unverändert bleibt. Das gleiche geschieht nach Zusatz der gegen Lauda γ und k festen Rassen, deren Zahl ihrerseits durch 24 Stunden sich kaum ändert. Das stimmt mit den früheren Ergebnissen überein, nach denen sich nah verwandte Rassen gegenseitig das Gesetz der M-Konzentration aufzwingen. Die 5fache M-Konzentration von Krato fest zeigt wieder eine niedrigere Anfangszahl als zu erwarten wäre (400 statt etwa 700), doch ist der Unterschied nicht allzu groß; zugefügte Shigabazillen oder die gegen Lauda γ und k festen Rassen veranlassen eine Vermehrung der Kratobakteriophagen, die sich kaum von der in den betreffenden einfachen M-Konzentrationen unterscheidet. Dabei bleibt die Zahl dieser Bakterien so gut wie unverändert. Die kratofesten Bakterien der 5fachen M-Konzentration zeigen eine sehr allmähliche Verminderung, die nach 24 Stunden sehr deutlich wird, in diesem Versuche aber die langsamste überhaupt beobachtete war. In den Kontrollen 17 bis 24 findet die gewöhnliche Mehrzahlvermehrung der Bakterien statt, ebenso ein entsprechende der Bakteriophagen, welche die in den M-Konzentrationen wie immer übertrifft. Der auf den ersten Blick überraschende Befund eines Stillstandes der Bakteriophagenvermehrung in den M-Konzentrationen der Bakterien zwischen 8 und 24 Stunden findet wohl einfach seine Erklärung in der Weise, daß die zugesetzten Bazillen (Shiga, Lauda γ und k fest), die sich nur in Gleichzahl vermehren konnten, in etwa 8 Stunden durch den Bakteriophagen völlig abgetötet oder durch feste ersetzt waren, die zu keiner Bakteriophagenbildung mehr Anlaß geben konnten. (Siehe Tabelle S. 24/25.)

In dem folgenden Versuche, der verkürzt und unter Weglassung der Kontrollen wiedergegeben ist und der einer weiteren Erläuterung nicht mehr bedarf, ist im Gegensatz zum vorigen die Anfangszahl der Bakterien in der 4fachen M-Konzen-

	Sofort	
	mit Krato	m. entsprech. Bakterioph.
1) 1 M Krato fest + Krato fest	l_3 138, l_4 2	
2) 1 M Krato fest + Krato fest + Krato . . .		
3) 1 M Krato fest + Shiga	l_3 150, l_4 4	
4) 1 M Krato fest + Shiga + Krato		
5) 1 M Krato fest + Lauda γ fest	l_3 32, l_4 1	l_2 172, l_3 3
6) 1 M Krato fest + Lauda γ fest + Krato . . .		
7) 1 M Krato fest + Lauda k fest	l_3 128, l_4 1	l_2 166, [l_3 6
8) 1 M Krato fest + Lauda k fest + Krato . .		
9) 5 M Krato fest + Krato fest	l_3 400, l_4 33	
10) 5 M Krato fest + Krato fest + Krato . . .		
11) 5 M Krato fest + Shiga	l_3 400, l_4 22	
12) 5 M Krato fest + Shiga + Krato		
13) 5 M Krato fest + Lauda γ fest	l_3 400, l_4 13	l_2 148, l_3 3
14) 5 M Krato fest + Lauda γ fest + Krato . . .		
15) 5 M Krato fest + Lauda k fest	l_3 400, l_4 31	l_2 196, l_3 14
16) 5 M Krato fest + Lauda k fest + Krato . . .		
17) 1 ccm Brühe + Krato fest	l_2 170, l_3 13	
18) 1 ccm Brühe + Krato fest + Krato	d. 82	
19) 1 ccm Brühe + Shiga[1]		
20) 1 ccm Brühe + Shiga + Krato	d. 87	
21) 1 ccm Brühe + Lauda γ fest		l_2 160, l_4 5
22) 1 ccm Brühe + Lauda γ fest + Krato . . .	d. 92	
23) 1 ccm Brühe + Lauda k fest		l_2 220, l_3 10
24) 1 ccm Brühe + Lauda k fest + Krato . . .	d. 80	

1) Die in der Tabelle für Shiga nicht unterzubringenden Zahlen lauten: Sofort: l_2 168, l_3 8, nach 3 Stunden: l_3 108, l_4 4; nach 8 Stunden l_3 162, l_4 5; nach 24 Stunden: l_3 98, l_4 7.

Die Verdünnung l_2 entspricht in diesem Versuche 1 Öse für 1 ccm sterile Brühe.

tration von der der einfachen nur wenig abweichend, es hatte also die Vernichtung der überschüssigen Bakterien schon frühzeitig eingesetzt. (Siehe Tabelle S. 26.)

Das Eregbnis dieser Versuche erscheint letzten Endes als notwendige Folge des Gesetzes der M-Konzentration. Es besagt, daß auf natürlichem Wege eine Übervölkerung einer Bakterienpopulation unmöglich ist. Wird eine solche künstlich herbeigeführt, so gleicht sich die Bakterienzahl früher oder später bis zu der Zahl der in der M-Konzentration möglichen Zellen aus.

Auch sinnfällig läßt sich das an einer eigentümlichen Erscheinung erkennen. Die einfachen künstlichen M-Konzentrationen sind ungefähr ebenso getrübt wie die natürlichen; die Bakteriensuspension ist sehr beständig, und es dauert viele Tage, ehe sich mehr als ein ganz geringer Satz am Grunde der Röhrchen bildet. Stellt man sich aber eine mehrfache M-Konzentration her, so findet in verhältnismäßig sehr kurzer Zeit, oft schon nach 3, sicher nach 8 Stunden, ein Absitzen statt, das umso reichlicher ausfällt, je größer der Überschuß an Bakterien war. Klärung tritt jedoch nicht ein, sondern die Trübung der obenstehenden Flüssigkeit entspricht der der M-Konzentration und erhält sich wie diese. Es wird sich lohnen, diese Erscheinung, die manches Licht auf die feineren Vorgänge

<table>
<tr><th colspan="2">3 Std.</th><th colspan="2">8 Std.</th><th colspan="2">24 Std.</th></tr>
<tr><th>mit Krato</th><th>m. entsprech. Bakterioph.</th><th>mit Krato</th><th>m. entsprech. Bakterioph.</th><th>mit Krato</th><th>m. entsprech. Bakterioph.</th></tr>
<tr><td>l_3 186, l_4 7</td><td></td><td>l_3 142, l_4 3</td><td></td><td>l_3 134, l_4 7</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">l_2 3, l_3 0</td><td colspan="2">l_2, 0, l_3 0</td><td colspan="2">l_2 1, l_3 0</td></tr>
<tr><td>l_3 178, l_4 4</td><td></td><td>l_3 164, l_4 3</td><td></td><td>l_3 98, l_4 2</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">l_2 76, l_3 2</td><td colspan="2">l_2 dicht, l_3 20</td><td colspan="2">l_2 dicht, l_3 21</td></tr>
<tr><td>l_3 176, l_4 6</td><td>l_2 168, l_3 7</td><td>l_3 195, l_4 12</td><td>l_2 196, l_3 10</td><td>l_3 176, l_4 9</td><td>l_2 204, l_3 10</td></tr>
<tr><td colspan="2">l_2 51, l_3 0</td><td colspan="2">l_2 dicht, l_3 26</td><td colspan="2">l_2 dicht, l_3 16</td></tr>
<tr><td>l_3 182, l_4 3</td><td>l_2 192, l_3 13</td><td>l_3 192, l_4 5</td><td>l_2 198, l_3 13</td><td>l_3 136, l_4 6</td><td>l_2 162, l_3 4</td></tr>
<tr><td colspan="2">l_2 80, l_3 4</td><td colspan="2">l_2 dicht, l_3 15</td><td colspan="2">l_2 dicht, l_3 13</td></tr>
<tr><td>l_3 380, l_4 26</td><td></td><td>l_3 300, l_4 28</td><td></td><td>l_3 290, l_4 13</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">l_2 1, l_3 0</td><td colspan="2">l_2 2, l_3 0</td><td colspan="2">l_2 2, l_3 0</td></tr>
<tr><td>l_3 400, l_4 49</td><td></td><td>l_3 320, l_4 26</td><td></td><td>l_3 308, l_4 17</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">l_2 31, l_3 0</td><td colspan="2">l_2 dicht, l_3 16</td><td colspan="2">l_2 dicht, l_3 9</td></tr>
<tr><td>l_3 400, l_4 36</td><td>l_2 168, l_3 12</td><td>l_3 400, l_4 28</td><td>l_2 162, l_3 10</td><td>l_3 212, l_4 13</td><td>l_2 118, l_3 3</td></tr>
<tr><td colspan="2">l_2 130, l_3 12</td><td colspan="2">l_2 dicht, l_3 32</td><td colspan="2">l_2 78, l_3 9</td></tr>
<tr><td>l_3 400, l_4 42</td><td>l_2 206, l_3 7</td><td>l_3 360, l_4 20</td><td>l_2 188, l_3 8</td><td>l_3 240, l_4 10</td><td>l_2 106, l_3 4</td></tr>
<tr><td colspan="2">l_2 150, l_3 14</td><td colspan="2">l_2 300, l_4 19</td><td colspan="2">l_2 94, l_3 3</td></tr>
<tr><td>l_3 112, l_4 4</td><td></td><td>l_3 180, l_4 5</td><td></td><td>l_3 142, l_4 5</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">l_2 2, l_3 0</td><td colspan="2">l_2 1, l_3 0</td><td colspan="2">l_2 1, l_3 0</td></tr>
<tr><td colspan="2">l_2 l., l_3 l.</td><td colspan="2">l_3 l., l_4 82</td><td colspan="2">l_3 l., l_4 64</td></tr>
<tr><td></td><td>l_3 98, l_4 3</td><td></td><td>l_3 116, l_4 7</td><td></td><td>l_3 160, l_4 2</td></tr>
<tr><td colspan="2">l_2 l., l_3 l.</td><td colspan="2">l_3 l., l_4 98</td><td colspan="2">l_3 l., l_4 104</td></tr>
<tr><td></td><td>l_3 128, l_4 4</td><td></td><td>l_3 l., l_4 106</td><td></td><td>l_3 172, l_4 5</td></tr>
<tr><td colspan="2">l_2 l., l_3 l.</td><td colspan="2">l_3 148, l_4 4</td><td colspan="2">l_3 l., l_4 192</td></tr>
</table>

von physikalischer Seite her werfen könnte, messend zu verfolgen. Denn was biologisch als Population erscheint, ist physikalisch eine Suspension.

Neben den Absterbeerscheinungen bei Übervölkerung gehen ungehindert Vermehrungsvorgänge vor sich, die wie bei einfachen M-Konzentrationen zwar zu keiner oder doch keiner nennenswerten Bakterienzunahme führen, aber doch eine Bakteriophagenzunahme veranlassen können. Schon oben war von dieser eigenartigen Abtötungswirkung der bloßen Konzentrationsänderung der Bakteriendichte die Rede.

Es bot ein erhebliches Interesse dar, nunmehr das Geschehen in Populationen zu verfolgen, welche gemischt, nicht mehr aus naheverwandten Rassen zusammengesetzt sind, die die gleiche M-Konzentration haben, sondern aus weiter abstehenden Arten mit verschiedener M-Konzentration. Da auch hier Vermehrungsvorgänge aus dem Verhalten zugesetzter Bakteriophagen erschlossen werden müssen und überdies meist nur mit Hilfe solcher eine getrennte Untersuchung der Zu- oder Abnahme der Bakterien selbst möglich ist, so ist der Besitz genau bekannter, möglichst spezifisch wirksamer Bakteriophagen eine Vorbedingung des Gelingens.

Für die verschiedenen Dysenterieformen ist diese Bedingung verhältnismäßig leicht zu erfüllen. Schwieriger erschien es für die von vornherein beabsichtigte Mischung von Dysenterie mit Colistämmen. Colibakteriophagen sind zwar außerordentlich häufig, aber in übergroßer Mehrzahl kleinlöchrig und dabei meist polyphag. Es bestehen wohl trotzdem Möglichkeiten, damit zu arbeiten, doch traf es sich glücklich, daß Dr. Hoder einen der seltenen Colibakteriophagen antraf, der mit einem Kolistamme aus Pferdekot große Löcher

	Sofort		3 Std.		8 Std.	
	mit Lauda γ	mit entsprech. Bakterioph.	mit Lauda γ	mit entsprech. Bakterioph.	mit Lauda γ	mit entsprech. Bakterioph.
1) 1 M γ fest + γ fest	l_3 102, l_4 4		l_3 74, l_4 4		l_3 78, l_4 1	
2) 1 M γ fest + γ fest + Lauda γ	d. 172	l_2 8	l_2 13,	l_3 0	l_2 8,	l_3 0
3) 1 M γ fest + k fest	l_3 78, l_4 2	l_2 112, l_3 3	l_3 78, l_4 4	l_3 108, l_3 1	l_3 68, l_4 1	l_2 136, l_3 2
4) 1 M γ fest + k fest + Lauda γ	d. ca. 150	l_2 6	l_2 l.,	l_3 50	l_2 l., l_3 f. l.,	l_4 17
5) 1 M γ fest + Krato fest	l_3 88, l_4 1	l_2 120, l_3 4	l_3 92, l_4 6	l_2 96, l_3 5	l_3 65, l_4 1	l_2 112, l_3 1
6) 1 M γ fest + Krato fest + Lauda γ . .	d. ca. 150	l_2 6	l_2 l.,	l_3 11	l_2 l.,	l_3 86, l_4 2
7) 4 M γ fest + γ fest	l_3 136, l_4 4		l_3 98, l_4 1		l_2 138, l_4 2	
8) 4 M γ fest + γ fest + Lauda γ	d. ca. 150,	l_2 5	l_2 9,	l_3 0	l_2 12,	l_3 0
9) 4 M γ fest + k fest	l_3 142, l_4 10	l_2 104, l_3 4	l_3 128, l_4 2	l_2 88, l_3 3	l_3 120. l_4 2	l_2 96, l_3 1
10) 4 M γ fest + k fest + Lauda γ	d. ca. 150,	l_2 10	l_2 76,	l_3 1	l_2 l.,	l_3 75, l_4 2
11) 4 M γ fest + Krato fest	l_3 124, l_4 4	l_2 108, l_3 1	l_3 102, l_4 2	l_2 85, l_3 1	l_3 110, l_4 5	l_2 96, l_3 4
12) 4 M γ fest + Krato fest + Lauda γ . . .	d. ca. 150,	l_2 6	l_2 78,	l_3 3	l_2 l.,	l_3 39, l_4 0

Die Verdünnung l_2 entspricht in diesem Versuche 1 Öse für 2 ccm sterile Brühe.

bildete und dabei nahezu spezifisch, jedenfalls nicht mit den Dysenterieformen wirkte. Verfasser hat bisher nur zwei derartige großlöchrige Colibakteriophagen (der andere, Pod g, wirkte mit Coli aus Rinderdarm) zu untersuchen Gelegenheit gehabt.

Die Versuchsanordnung war im wesentlichen die frühere, welche das gegenseitige Verhalten reifer Populationen, also von M-Konzentrationen zum Gegenstande hat. M-Konzentrationen von Coli Pferd unterscheiden sich von denen der Shigadysenterie durch die beträchtlich größere Bakterienzahl in der Meßeinheit, anders ausgedrückt, die M-Einheiten für Coli Pferd sind in der gleichen Fleischbrühe viel kleiner als die für Shiga.

Versuch. Von 18stündigen Brühezuchten von Coli Pferd und Shiga werden je 25,2 ccm zentrifugiert und die Sätze in je 21 ccm frischer Brühe als künstliche M-Konzentrationen aufgeschwemmt und verteilt. Zur Verwendung kamen die Bakteriophagen Krato k, der auch nicht spurenweise auf Coli Pferd und Pg, der nicht auf Shiga zu wirken vermochte. (Siehe Tabelle S. 28.)

Es erfährt also in der M-Konzentration Shiga dieser selbst keine weitere Zunahme, die starke, wenn auch wie immer in der Kontrolle übertroffene, Zunahme von Krato k ergibt aber den Schluß auf gleichwohl bestehende Vermehrungsvorgänge. Der Bakteriophage Pg kann sich mit Shiga allein nicht halten, zeigt aber in M von Coli Pferd eine Zunahme, die wieder gegenüber der in der Kontrolle Nr. 27 zurückbleibt; Krato k kann sich mit dem Coli nicht vermehren. Setzt man zu der M-Konzentration von Shiga die kleinste Menge von M Pferd zu, so nimmt sofort die Zahl der lebenden Coli zu, ähnlich wie in der Kontrolle mit reiner Brühe, was sowohl an den Bakterien selbst wie am Verhalten des Bakteriophagen Pg zu erkennen ist. Auffällig wird, daß in dieser Mischung bereits die Vermehrung von Krato k sehr stark herabgedrückt wird, was darauf schließen läßt, daß die sonst sehr gut mögliche Vermehrung von Shiga beeinträchtigt ist. Das wird immer deutlicher, je größer der Zusatz von M Pferd in der Mischung wird. Aber auch die Vermehrung der lebenden Colibakterien läßt dann nach und nähert sich ständig dem Lebendzellgleichstand, der in der Probe mit reiner M-Konzentration von Coli Pferd rein oder nahezu besteht.

Der folgende Versuch mit den gleichen Bakterien, aber unter Verwendung von zwei verschiedenen Shigabakteriophagen, macht die Verhältnisse noch deutlicher. Die Anordnung ist in allen Hauptpunkten die gleiche, wie im vorigen. (Siehe Tabelle S. 29.)

Wieder findet sich hier die Lebendzellzunahme von Coli in M-Konzentration von Shiga, die aber schon nach kurzer Zeit beendet ist. Sie tritt nur dann auf, wenn verhältnismäßig wenig der M-Konzentration von Coli der von Shiga zugesetzt wird. Umgekehrt vermag Shiga in der M-Konzentration von Coli nicht nur keine Lebendzellvermehrung einzugehen, sondern auch die Vermehrung überhaupt, kenntlich am Verhalten der zugesetzten Bakteriophagen, wird, ganz dem Mengenverhältnis entsprechend, erst eingeschränkt, dann gänzlich aufgehoben.

Ganz ähnlich wie Koli kann sich Flexner zu Shiga verhalten. Angewendet wurde der Bakteriophage Hfg, der nur auf Flexner wirkt und Krato k, der Flexner nicht beeinflußt.

Die Anordnung ist die gleiche wie in den vorigen Versuchen. (Siehe Tabelle S. 30.)

	Sofort		3 Std.		8 Std.	
	mit Krato k	mit Pg.	mit Krato k	mit Pg.	mit Krato k	mit Pg.
1) 2 ccm M Shiga		1_3 78, 1_4 2		1_3 84, 1_4 2		1_3 60, 1^4 1
2) 2 „ M Shiga + Krato k			1_2 f. l., 1_3 46		1_2 l., 1_3 130, 1_4 4	
3) 2 „ M Shiga + Pg.			1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
4) 2 „ M Shiga + 0,02 M Pfd.	1_2 116, 1_3 2	1_3 80, 1_4 2	1_2 dicht, 1_3 56	1_3 76, 1_4 0	1_2 Rasen, 1_3 118	1_3 66, 1_4 1
5) 2 „ M Shiga + 0,02 M Pfd. + Krato k			1_2 104, 1_3 3		1_2 200, 1_3 7, 1_4 0	
6) 2 „ M Shiga + 0,02 M Pfd. + Pg.			1_2 l., 1_3 38		1_2 l., 1_3 106, 1_4 2	
7) 1,8 „ M Shiga + 0,2 M Pfd.	1_2 700, 1_3 66	1_3 56, 1_4 0	1_2 Ras., 1_3 162	1_3 68, 1_4 0	1_2 Rasen, 1_3 202	1_3 62, 1_4 2
8) 1,8 „ M Shiga + 0,2 M Pfd. + Krato k			1_2 66, 1_3 1		1_2 140, 1_3 6, 1_4 0	
9) 1,8 „ M Shiga + 0,2 M Pfd. + Pg.			1_2 150, 1_3 6		1_2 l., 1_3 98, 1_4 1	
10) 1 „ M Shiga + 1 M Pfd.	1_3 93, 1_4 1	1_3 40, 1_4 0	1_3 176, 1_4 10	1_3 62, 1_4 1	1_3 180, 1_4 5	1_3 50, 1_4 0
11) 1 „ M Shiga + 1 M Pfd. + Krato k			1_2 30, 1_3 0		1_2 49, 1_3 1	
12) 1 „ M Shiga + 1 M Pfd. + Pg.			1_2 71, 1_3 2		1_2 l., 1_3 118, 1_4 4	
13) 0,2 „ M Shiga + 1,8 M Pfd.	1_3 122, 1_4 6	1_2 300, 1_3 28	1_3 138, 1_4 7	1_2 270, 1_3 14	1_3 216, 1_4 10	1_2 166, 1_3 12
14) 0,2 „ M Shiga + 1,8 M Pfd. + Krato k			1_2 11, 1_3 0		1_2 12, 1_3 0	
15) 0,2 „ M Shiga + 1,8 M Pfd. + Pg.			1_2 25, 1_3 1		1_2 l., 1_3 78, 1_4 1	
16) 0,02 „ M Shiga + 2 M Pfd.	1_3 148, 1_4 8	1_2 78, 1_3 3	1_3 154, 1_4 9	1_2 75, 1_3 2	1_3 162, 1_4 8	1_2 49, 1_3 3
17) 0,02 „ M Shiga + 2 M Pfd. + Krato k			1_2 0, 1_3 0		1_2 1, 1_3 0	
18) 0,02 „ M Shiga + 2 M Pfd. + Pg.			1_2 38, 1_3 1		1_2 l., 1_3 68, 1_4 1	
19) 2 „ M Pfd.	1_3 148, 1_4 7		1_3 162, 1_4 11		1_3 182, 1_4 13	
20) 2 „ M Pfd. + Krato k			1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
21) 2 „ M Pfd. + Pg.			1_2 24, 1_3 0		1_2 l., 1_3 116, 1_4 3	
22) 2 „ Brühe + 0,02 M Shiga		1_2 69, 1_3 0		1_2 dicht, 1_3 19		1_3 102, 1_4 3
23) 2 „ Brühe + 0,02 M Shiga + Krato k	d. 25, 1_2 0		1_2 l., 1_3 f. l.,		1_2 l., 1_3 l., 1_4 40	
24) 2 „ Brühe + 0,02 M Shiga + Pg.	d. 0, 1_2 0		1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
25) 2 „ Brühe + 0,02 M Pfd.	1_2 216, 1_3 8		1_2 Ras., 1_3 132		1_3 178, 1_4 9	
26) 2 „ Brühe + 0,02 M Pfd. + Krato k	d. 22, 1_2 0		1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
27) 2 „ Brühe + 0,02 M Pfd. + Pg.	d. 1, 1_2 0		1_2 l., 1_3 f. l.,		1_2 l., 1_3 f. l., 1_4 12	

Die Verdünnung 1_2 entspricht in diesem Versuche 1 Öse für 2 ccm steriler Brühe.

	Sofort		3 Std.		8 Std.	
	mit Lauda γ	mit Pg.	mit Lauda γ	mit Pg.	mit Lauda γ	mit Pg.
1) 2 ccm M Shiga		l_3 68, l_4 0		l_3 58, l_4 2		l_3 65, l_4 2
2) 2 „ „ + Lauda γ			l_2 76, l_3 1		l_2 l., l_3 f.l., l_4 5	
3) 2 „ „ + Krato k			l_2 92, l_3 1		l_2 f.l., l_3 42, l_4 0	
4) 2 „ „ + Pg			l_2 0, l_3 0		l_2 0, l_3 0	
5) 1,9 „ „ + 0,1 M Pfd.	l_2 900, l_3 28	l_3 64, l_4 1	l_2 Rasen l_3 178	l_3 70, l_4 1	l_2 Rasen l_3 138	l_3 51, l_4 0
6) 1,9 „ „ + 0,1 „ + Lauda γ			l_2 11 l_3 0		l_2 l., l_3 39, l_4 0	
7) 1,9 „ „ + 0,1 „ + Krato k			l_2 47, l_3 0		l_2 135, l_3 5, l_4 0	
8) 1,9 „ „ + 0,1 „ + Pg			l_2 l., l_3 100		l_2 l., l_3 120, l_4 2	
9) 1 „ „ + 1 „	l_3 128, l_4 2	l_3 41, l_4 0	l_3 196, l_4 5	l_3 48, l_4 0	l_3 202, l_4 2	l_3 42, l_4 1
10) 1 „ „ + 1 „ + Lauda γ			l_2 3, l_4 0		l_2 27, l_3 0	
11) 1 „ „ + 1 „ + Krato k			l_2 0, l_3 0		l_2 2, l_3 0	
12) 1 „ „ + 1 „ + Pg			l_2 100, l_3 6		l_2 l., l_3 117, l_4 5	
13) 0,1 „ „ + 1,9 „	l_3 220, l_4 10	l_2 206, l_3 5	l_3 208, l_4 9	l_2 242, l_3 3	l_3 192, l_4 16	l_2 172, l_3 3
14) 0,1 „ „ + 1,9 „ + Lauda γ			l_2 0, l_3 0		l_2 0, l_3 0	
15) 0,1 „ „ + 1,9 „ + Krato k			l_2 0. l_3 0		l_2 0, l_3 0	
16) 0,1 „ „ + 1,9 „ + Pg			l_2 100, l_3 5		l_2 l., l_3 141, l_4 2	
17) 2 „ M Pfd.	l_3 186, l_4 7		l_3 224, l_4 7		l_3 206, l_4 7	
18) 2 „ „ + Lauda γ			l_2 0, l_3 0		l_2 0, l_3 0	
19) 2 „ „ + Krato k			l_2 0, l_3 0		l_2 0, l_3 0	
20) 2 „ „ + Pg			l_2 78, l_3 3		l_2 l., l_3 112, l_4 3	
21) 2 „ Brühe + 0,1 M Shiga		l_2 224, l_3 7		l_2 45, l_4 1		l_3 68, l_4 2
22) 2 „ „ + 0,1 „ + Lauda γ	d. 1		l_2 l., l_3 l.		l_2 l., l_3 l., l_4 80	
23) 2 „ „ + 0,1 „ + Krato k	d. 0		l_2 l., l_3 l.		l_2 l., l_3 l., l_4 62	
24) 2 „ „ + 0,1 „ + Pg	d. 4		l_2 0, l_3 0		l_2 0, l_3 0	
25) 2 „ „ + 0,1 M Pfd.	l_2 950, l_3 26		l_3 180, l_4 8		l_3 212, l_4 9	
26) 2 „ „ + 0,1 „ + Lauda γ	d. 0		l_2 0, l_3 0		l_2 0, l_3 0	
27) 2 „ „ + 0,1 „ + Krato k	d. 1		l_2 0, l_3 0		l_2 0, l_3 0	
28) 2 „ „ + 0,1 „ + Pg	d. 5		l_2 l., l_3 f.l.		l_2 l., l_3 l., l_4 46	

Die Verdünnung l_2 entspricht in diesem Versuche 1 Öse in 2,5 ccm steriler Brühe.

	Sofort		3 Std.		8 Std.	
	mit Krato k	mit Hfg.	mit Krato k	mit Hfg.	mit Krato k	mit Hfg.
1) 2 ccm M Shiga		l_3 60, l_4 1		l_3 74, l_4 3		l_3 79, l_4 2
2) 2 „ „ + Krato k			l_2 300, l_3 31		l_2 f.l., l_3 68, l_4 0	
3) 2 „ „ + Hfg.			l_2 0, l_3 0		l_2 0, l_3 0	
4) 2 „ „ + 0,02 M Flexner	l_2 88, l_3 0	l_3 66, l_4 2	l_2 500, l_3 29	l_3 78, l_4 2	l_2 Rasen, l_3 38	l_3 78, l_4 2
5) 2 „ „ + 0,02 „ + Krato k			l_2 300, l_3 19		l_2 l., l_3 76, l_4 2	
6) 2 „ „ + 0,02 „ + Hfg.			l_2 l., l_3 l.		l_2 l., l_3 l., l_4 4	
7) 1,8 „ „ + 0,2 „	l_2 400, l_3 17	l_3 52, l_4 0	l_2 Rasen, l_3 76	l_3 69, l_4 0	l_2 Rasen, l_3 70	l_3 58, l_4 0
8) 1,8 „ „ + 0,2 „ + Krato k			l_2 204, l_3 5		l_2 f.l., l_3 16, l_4 0	
9) 1,8 „ „ + 0,2 „ + Hfg.			l_2 l., l_3 l.		l_2 l., l_3 l., l_4 16	
10) 1 „ „ + 1 „	l_3 69, l_4 1	l_3 42, l_4 1	l_3 87, l_4 1	l_3 46, l_4 0	l_2 82, l_3 1	l_3 38, l_4 0
11) 1 „ „ + 1 „ + Krato k			l_2 67, l_3 2		l_2 220, l_3 13, l_4 0	
12) 1 „ „ + 1 „ + Hfg.			l_2 l., l_3 f.l.		l_2 l., l_3 f.l., l_4 1	
13) 0,2 „ „ + 1,8 „	l_3 100, l_4 1	l_2 302, l_3 10	l_3 112, l_4 2	l_2 268, l_3 4	l_3 120, l_4 5	l_2 148, l_3 8
14) 0,2 „ „ + 1,8 „ + Krato k			l_2 38, l_3 1		l_2 98, l_3 2, l_4 0	
15) 0,2 „ „ + 1,8 „ + Hfg.			l_2 l., l_3 80		l_2 l., l_3 l., l_4 0	
16) 0,02 „ „ + 2 „	l_3 71, l_4 3	l_2 76, l_3 1	l_3 110, l_4 3	l_2 83, l_4 1	l_3 128, l_4 5	l_2 85, l_3 1
17) 0,02 „ „ + 2 „ + Krato k			l_2 5, l_3 0		l_2 6, l_3 0	
18) 0,02 „ „ + 2 „ + Hfg.			l_2 l., l_3 80		l_2 l., l_3 l., l_4 8	
19) 2 „ M Flexner	l_3 105, l_4 2		l_3 96, l_4 1		l_3 116, l_4 2	
20) 2 „ „ + Krato k			l_2 0, l_3 0		l_2 0, l_3 0	
21) 2 „ „ + Hfg.			l_2 l., l_3 39		l_2 l., l_3 l., l_4 6	
22) 2 „ Brühe + 0,02 M Shiga		l_2 38, l_3 1		l_2 350, l_3 22		l_3 91, l_4 4
23) 2 „ „ + 0,02 „ + Krato k	d. 6		l_2 l., l_3 280		l_2 l., l_3 l., l_4 43	
24) 2 „ „ + 0,02 „ + Hfg.	d. 5		l_2 0, l_3 0		l_2 0, l_3 0	
25) 2 „ „ + 0,02 M Flexner	l_2 90, l_3 3		l_2 800, l_3 36		l_3 124, l_4 6	
26) 2 „ „ + 0,02 „ + Krato k	d. 4		l_2 0, l_3 0		l_2 0, l_3 0	
27) 2 „ „ + 0,02 „ + Hfg.	d. 3		l_2 l., l_3 l.		l_2 l., l_3 l., l_4 10	

Die Verdünnung l_2 entspricht in diesem Versuche 1 Öse in 2,5 ccm steriler Brühe.

Zusatz von ganz wenig der M-Konzentration von Flexner zu einer solchen von Shiga (Nr. 4) gestattet Lebendzahlvermehrung, die schon bei der nächsten Mischung (Nr. 7) wesentlich geringer wird und dann aufhört. Die Teilung der Shigabazillen, kenntlich am Verhalten der Kratobakteriophagen, ist zunächst nicht gestört, erfährt aber schon in Nr. 8 eine merkliche, in Nr. 11, 14 und 17 weitergehende Behinderung. Die Teilungen von Flexner werden hingegen so wenig gestört, daß sie überall noch etwas ausgiebiger erscheinen, als in der reinen Konzentration von Flexner, was vielleicht auf Spuren einer sonst nicht erkennbaren, äußerst geringfügigen Lebendzellvermehrung hinweist.

Ein Mischversuch der M-Konzentrationen von Shiga und Y sowie von Flexner und Y war leider nicht durchführbar, da entsprechende, einwandfreie Ergebnisse verbürgende Bakteriophagen nicht zur Verfügung waren. Hingegen muß noch je ein Versuch mit den M-Konzentrationen von Coli Pferd und Flexner sowie Y angeführt werden, um die Vorstellungen, die sich an den Versuchsausfall anknüpften, wiedergeben zu können.

Versuch. Künstliche M-Konzentrationen von Flexner und Coli Pferd, wie früher hergestellt. Verwendet werden die Bakteriophagen Hfg und Pg, der eine nur auf Flexner, der andere auf Coli Pferd wirksam, beide in großen Löchern. (Siehe Tabelle S. 32.)

Im ganzen schließt sich dieser Versuch an den entsprechenden mit der Mischung von M-Konzentrationen von Shiga und Coli Pferd an. Die geringen Mengen von M Pferd zeigen anfängliche, aber schon nach kurzer Zeit aufhörende Lebendzellvermehrung, welche, am Verhalten des Bakteriophagen Hfg kenntlich, die Zellteilung von Flexner kaum stört. Schon bei etwas höherem Zusatze von Coli Pferd zeigt dieses nur noch geringe Lebendzellvermehrung (Nr. 7), Flexner wird noch nicht merklich beeinträchtigt. Erst bei Mischung gleicher Teile der beiden M-Konzentrationen, wodurch beide Bakterien nahezu zum Lebendzellgleichstand genötigt werden, wird die Vermehrung von Flexner merklich behindert, wirklich unterdrückt wird sie erst bei ganz großem Überschuß von Coli Pferd. Es finden sich also die gleichen Verhältnisse wie bei der Mischung der M-Konzentrationen von Shiga und Coli Pferd wieder, nur in hohem Grade abgeschwächt und dadurch so verwischt, daß sie ohne die früheren Erkenntnisse der Beurteilung wohl entgangen wären.

Noch interessanter verliefen Versuche mit der Mischung der M-Konzentrationen von Y und Coli Pferd.

Versuch. Anordnung wie bisher, verwendet die Bakteriophagen Hyg und Pg, jeder nur auf den zugehörigen Bazillus in großen Löchern wirkend. (Siehe Tabelle S. 33.)

Coli Pferd bringt es jetzt nur beim Zusatz der kleinsten Menge seiner M-Konzentration zu einer mäßigen Lebendzellvermehrung, später bleibt es auf den Lebendzellgleichstand beschränkt. Dabei wird die Vermehrung von Y, kenntlich am Verhalten des Bakteriophagen Hyg, erst bei starkem Überschusse der M-Konzentration von Coli Pferd (Nr. 14 und 17) gestört, aber nirgends ganz unterdrückt.

	Sofort		3 Std.		8 Std.	
	mit Hfg.	mit Pg.	mit Hfg.	mit Pg.	mit Hfg.	mit Pg.
1) 2 ccm M Flexner		1_3 98, 1_4 1		1_3 74, 1_4 1		1_3 83, 1_4 5
2) 2 „ M Flexner + Hfg..			1_2 l., 1_3 f. l.		1_2 l., 1_3 l., 1_4 18	
3) 2 „ M Flexner + Pg.			1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
4) 2 „ M Flexner + 0,02 M Pfd. . . .	1_2 138, 1_3 4	1_3 78, 1_4 2	1_2 Ras. 1_3 61	1_3 82, 1_4 2	1_2 Rasen, 1_3 65	1_3 86, 1_4 2
5) 2 „ M Flexner + 0,02 M Pfd. + Hfg.			1_2 l., 1_3 60		1_2 l., 1_3 l., 1_4 3	
6) 2 „ M Flexner + 0,02 M Pfd. + Pg..			1_2 l., 1_3 53		1_2 l., 1_3 102, 1_4 5	
7) 1,8 „ M Flexner + 0,2 M Pfd. . . .	1_2 1000, 1_3 49	1_3 71, 1_4 1	1_2 Ras. 1_3 86	1_3 92, 1_4 2	1_2 Ras. 1_3 110	1_3 84, 1_4 4
8) 1,8 „ M Flexner + 0,2 M Pfd. + Hfg.			1_2 l., 1_3 60		1_2 l., 1_3 f. l., 1_4 0	
9) 1,8 „ M Flexner + 0,2 M Pfd. + Pg..			1_2 51, 1_3 0		1_2 112, 1_3 6, 1_4 0	
10) 1 „ M Flexner + 1 M Pfd. . . .	1_3 87, 1_4 2	1_3 54, 1_4 0	1_3 114, 1_4 5	1_3 68, 1_4 2	1_3 138, 1_4 6	1_3 69, 1_4 3
11) 1 „ M Flexner + 1 M Pfd. + Hfg.			1_2 l., 1_3 19		1_2 l., 1_3 58, 1_4 1	
12) 1 „ M Flexner + 1 M Pfd. + Pg..			1_2 73, 1_4 5		1_2 l., 1_3 73, 1_4 0	
13) 0,2 „ M Flexner + 1,8 M Pfd. . . .	1_3 118, 1_4 3	1_2 470, 1_3 29	1_3 132, 1_4 4	1_2 400, 1_3 40	1_3 158, 1_4 8	1_2 362, 1_3 19
14) 0,2 „ M Flexner + 1,8 M Pfd. + Hfg.			1_2 f. l., 1_3 3		1_2 l., 1_3 38, 1_4 0	
15) 0,2 „ M Flexner + 1,8 M Pfd. + Pg..			1_2 82, 1_3 10		1_2 l., 1_3 100, 1_4 3	
16) 0,02 „ M Flexner + 2 M Pfd. . . .	1_3 140, 1_4 4	1_2 70, 1_3 0	1_3 182, 1_4 4	1_2 72, 1_3 4	1_3 208, 1_4 5	1_2 96, 1_3 4
17) 0,02 „ M Flexner + 2 M Pfd. + Hfg.			1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
18) 0,02 „ M Flexner + 2 M Pfd. + Pg..			1_2 90, 1_3 5		1_2 l., 1_3 100, 1_4 9	
19) 2 „ M Pfd.	1_3 182, 1_4 2		1_3 128, 1_4 4		1_3 194, 1_4 10	
20) 2 „ M Pfd. + Hfg..			1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
21) 2 „ M Pfd. + Pg.			1_2 87, 1_3 3		1_2 l., 1_3 f. l., 1_4 7	
22) 2 „ Brühe + 0,02 M Flexner . . .		1_2 82, 1_3 1		1_3 52, 1_4 1		1_3 88, 1_4 3
23) 2 „ Brühe + 0,02 M Flexner + Hfg.	d. 1		1_2 l., 1_3 l.		1_2 l., 1_3 l., 1_4 4	
24) 2 „ Brühe + 0,02 M Flexner + Pg..	d. 3		1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
25) 2 „ Brühe + 0,02 M Pfd..	1_2 144, 1_3 7		1_3 89, 1_4 4		1_3 202, 1_4 7	
26) 2 „ Brühe + 0,02 M Pfd. + Hgf. .	d. 1		1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
27) 2 „ Brühe + 0,02 M Pfd. + Pg. . .	d. 2		1_2 l., 1_3 90		1_2 l., 1_3 f. l., 1_4 4	

Die Verdünnung 1_2 entspricht 1 Öse in 2,5 ccm steriler Brühe.

	Sofort		3 Std.		8 Std.	
	mit Hyg.	mit Pg.	mit Hyg.	mit Pg.	mit Hyg.	mit Pg.
1) 2 ccm My		1_3 168, 1_4 4		1_3 178, 1_4 7		1_3 190, 1_4 12
2) 2 „ „ + Hyg.			1_2 l., 1_3 31		1_2 l., 1_3 f. l., 1_4 11	
3) 2 „ „ + Pg.			1_2 2, 1_3 0		1_2 0. 1_3 0	
4) 2 „ „ + 0,02 M Pfd.	1_2 100, 1_3 3	1_3 152, 1_4 3	1_2 dicht, 1_3 22	1_3 206, 1_4 7	1_2 dicht, 1_3 87	1_3 204, 1_4 6
5) 2 „ „ + 0,02 „ + Hyg.			1_2 f. l., 1_3 8		1_2 l., 1_3 l., 1_4 18	
6) 2 „ „ + 0,02 „ + Pg.			1_2 l., 1_3 42		1_2 l., 1_3 49, 1_4 1	
7) 1,8 „ „ + 0,2 „	1_3 88, 1_4 4	1_3 140, 1_4 4	1_3 76, 1_4 1	1_3 132, 1_4 8	1_3 72, 1_4 1	1_3 144, 1_4 7
8) 1,8 „ „ + 0,2 „ + Hyg.			1_2 f. l., 1_3 4		1_2 l., 1_3 f. l., 1_4 4	
9) 1,8 „ „ + 0,2 „ + Pg.			1_2 l., 1_3 80		1_2 l., 1_3 42, 1_4 3	
10) 1 „ „ + 1 „	1_3 94, 1_4 4	1_3 112, 1_4 2	1_3 121, 1_4 0	1_3 128, 1_4 4	1_3 112, 1_4 4	1_3 140, 1_4 4
11) 1 „ „ + 1 „ + Hyg.			1_2 f. l., 1_3 12		1_2 l., 1_3 68, 1_4 1	
12) 1 „ „ + 1 „ + Pg.			1_2 132, 1_3 7		1_2 l., 1_3 44, 1_4 0	
13) 0,2 „ „ + 1,8 „	1_3 118, 1_4 4	1_3 33, 1_4 0	1_3 189, 1_4 8	1_3 51, 1_4 0	1_3 138, 1_4 7	1_3 49, 1_4 0
14) 0,2 „ „ + 1,8 „ + Hyg.			1_2 87, 1_3 4		1_2 f. l., 1_3 14, 1_4 0	
15) 0,2 „ „ + 1,8 „ + Pg.			1_2 f. l., 1_3 5		1_2 l., 1_3 86, 1_4 3	
16) 0,02 „ „ + 2 „	1_3 188, 1_4 4	1_2 192, 1_3 4	1_3 120, 1_4 8	1_2 168, 1_3 5	1_3 200, 1_4 6	1_2 194, 1_3 11
17) 0,02 „ „ + 2 „ + Hyg.			1_2 29, 1_3 0		1_2 f. l., 1_3 4, 1_4 0	
18) 0,02 „ „ + 2 „ + Pg.			1_2 f. l., 1_3 18		1_2 l., 1_3 96, 1_4 4	
19) 2 „ M Pfd.	1_3 178, 1_4 6		1_3 192, 1_4 8		1_3 230, 1_4 13	
20) 2 „ „ + Hyg.			1_2 0, 1_3 0		1_2 0. 1_3 0	
21) 2 „ „ + Pg.			1_2 f. l., 1_3 6		1_2 l., 1_3 94, 1_4 3	
22) 2 „ Brühe + 0,02 ccm My		1_2 189, 1_3 2		1_3 75, 1_4 2		1_3 100, 1_4 2
23) 2 „ „ + 0,02 „ „ + Hyg.	d. 18		1_2 l., 1_3 1		1_2 l., 1_3 l., 1_4 7	
24) 2 „ „ + 0,02 „ „ + Pg.	d. 69		1_2 1, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
25) 2 „ „ + 0,02 „ M Pfd.	1_2 162, 1_3 3		1_3 66, 1_4 2		1_3 160, 1_4 9	
26) 2 „ „ + 0,02 „ „ + Hyg.	d. 24		1_2 0, 1_3 0		1_2 0, 1_3 0	
27) 2 „ „ + 0,02 „ „ Pg.	d. 70		1_2 l., 1_3 f. l.,		1_2 l., 1_3 f. l., 1_4 5	

Die Verdünnung 1_2 entspricht 1 Öse in 2,5 ccm Brühe.

Diese Befunde gestatten es, an eine Erklärung der eigentümlichen Erscheinungen in diesen Versuchen heranzutreten, die sich kurz etwa in folgender Weise wiedergeben lassen:

Bei Mischung der M-Konzentrationen von Shiga und Coli Pferd in verschiedenem Verhältnisse kann letzteres zu einer ausgesprochenen Lebendzellvermehrung gelangen, die umso deutlicher hervortritt, je weniger der M-Konzentration von Coli verwendet wurde; dabei ist an dem Verhalten der zugesetzten Shigabakteriophagen zu erkennen, daß die sonst mögliche Vermehrung von Shiga umso mehr unterdrückt wird, je größer der Gehalt der Mischung an der M-Konzentration von Coli wird.

Mischt man M-Konzentrationen von Shiga und Flexner, so übernimmt Flexner die eben geschilderte Rolle von Coli Pferd; nur sind die sonst gleichen Verhältnisse abgeschwächt.

Bei Mischung von M-Konzentrationen von Flexner und Coli Pferd verhält sich der erstere so wie Shiga in der ersterwähnten Mischung, aber in wenig deutlicher Weise.

Mischungen der M-Konzentrationen von Ydysenterie und Coli Pferd beeinflussen sich gegenseitig nur sehr wenig, d. h. so wie bei der Mischung der M-Konzentrationen ähnlicher Rassen des gleichen Bazillus zwingt die eine M-Konzentration der andern in fast jedem Mischungsverhältnisse Lebendzellgleichstand auf, stört sie aber darin nicht. Nur bei geringster Menge der M-Konzentration von Coli in der größten der von Y zeigte Coli noch eine geringe Lebendzellvermehrung, was umgekehrt nicht zutraf)[1].

Um diese Eregebnisse zu erklären, mindestens zu versinnbildlichen, erweist sich die früher gegebene Vorstellung der M-Einheiten als geeignet. Es läßt sich leicht feststellen, daß eine M-Konzentration von Coli Pferd mehr Colibazillen als eine solche von Shiga Shigabazillen enthält. Die M-Einheit von Coli ist also wesentlich kleiner als die von Shiga. Sind, um wieder ein grobes Beispiel anzuführen, in einer Fleischbrühe für Shiga 1000 M-Einheiten, so finden sich in derselben für Coli 2000; oder mit anderen Worten, in der gleichen Menge derselben Fleischbrühe sind 1000 lebende Shiga, aber 2000 Colibazillen möglich. Stellt man also eine künstliche, genau richtige M-Konzentration von Shiga her, so kann in derselben zwar kein einziger lebender Shigabazillus mehr sein oder durch Vermehrung hinzukommen, wohl aber vermöchten sich eingesäte Colibazillen unter Lebendzellzunahme zu entwickeln. Denn für diese stehen ja noch 1000 ihrer M-Einheiten zur Verfügung, wenn man die willkürliche, des Beispiels wegen aber wohl zu erlaubende Annahme macht, daß eine M-Einheit von Shiga glatt für eine solche von Coli eintreten könnte.

---

1) Hier sind nur die für hauptsächlich gehaltenen Ergebnisse der Versuche hervorgehoben, andere, die sich aus den Tabellen vielleicht entwickeln ließen, z. B. solche über die Dauer der Lebendzellvermehrung von Coli in den Mischungen nicht berücksichtigt. Bei genauer Durchsicht der Tabellenzahlen kann es nicht entgehen, daß Unstimmigkeiten vorkommen, z. B. daß bei Mischungen zweier M-Konzentrationen höhere Zahlen für die einzelnen Bakterien gefunden wurden als sie nach dem Zahlenbefunde an den reinen M-Konzentrationen zu erwarten wären. Im ganzen dürften aber solche Fehler für die Beurteilung der Ergebnisse ohne Bedeutung sein.

Bringt man daher in eine gerade richtige, künstliche M-Konzentration von Shiga 10 neue Shigabazillen, so müssen diese schließlich absterben, hingegen könnten sich 10 Coli Pferd auf 1000 statt der in reiner Fleischbrühe möglichen 2000 vermehren, aus je einem Colibazillus würden 100 lebende werden können. Würde man aber 500 Coli zusetzen, so könnte deren Zunahme auch nicht über 1000 gehen, d. h., aus je einem Colibazillus würden sich nur zwei neue bilden. Derartiges muß sich in der Vermehrung von zugesetzten, auf Coli angewiesenen Bakteriophagen verraten, die im ersteren Falle so schnell wie bei einer gewöhnlichen Lebendzellvermehrung vor sich gehen, im letzteren Falle jedoch sich der langsameren Zunahme bei Lebendzellstillstand der Bakterien ununterscheidbar nähern würde. Bezeichnet man, was zunächst nur ein kurzer Ausdruck, keine Wertung sein soll, den Bazillus mit der kleineren M-Einheit als den stärkeren, so heißt dies, daß in einer M-Konzentration einer schwächeren Art (oder Rasse) die stärkere unter Zunahme gedeihen kann, und zwar ungefähr bis zu jener Grenze, die durch die Größe der für sie selbst geltenden M-Einheit gegeben ist. Als Folge davon ergibt sich die in dem letzten Versuche mit Y und Coli hervortretende Erscheinung, daß bei der Mischung der M-Konzentrationen zweier ungefähr gleichstarker Bakterien keiner derselben zur Lebendzellvermehrung gelangen kann, daß also die eine M-Konzentration die andere förmlich zu ersetzen vermag. Dann ergeben sich aber dieselben Verhältnisse, die bei der Mischung der M-Konzentrationen zweier engverwandter Rassen entstehen.

Es ist offenbar, daß es ein einziges Gesetz, das der vorbestimmten M-Konzentration ist, das alle diese Verhältnisse beherrscht und damit erkennbar macht. Eine unmittelbare Unterdrückung der einen Rasse oder Art durch die andere, die man bei jungen Zuchten mit ausschließlicher Lebendzellvermehrung schon oft beobachtet, aber bisher nicht eingehend studiert hat, ein Arten- oder Rassenkampf wird nicht auffällig. In diesem Sinne kämpfen reife Populationen nicht mehr.

Waren diese Befunde mit der Kenntnis des Populationsgesetzes vorauszusehen, so hat sich ein neuer, unvermuteter bei der Betrachtung des Lebendzellgleichstands bei der schwächeren Rasse ergeben. Er ist, wie bereits früher dargelegt wurde, das einzige Mittel, um die Angehörigen einer M-Konzentration, also einer reifen Population jung und lebenskräftig zu erhalten, mag sie nun durch ein Gleichgewicht zwischen Absterben schwächerer und der Lebendzellvermehrung kräftigerer Zellen erklärt werden, oder durch jenen Wechsel der Vermehrungsweise, bei dem von zwei durch Teilung gebildeten Zellabkömmlingen immer nur der eine ausreift, der andere früher zugrunde geht. Gerade diese Vermehrung bei Lebendzellgleichstand, die am Verhalten zugesetzter, geeigneter Bakteriophagen bisher allein studierbar ist, wird bei der schwächeren Rasse unterdrückt, sobald man ihrer eigenen M-Konzentration eine solche der stärkeren Rasse zusetzt; der Grad der Unterdrückung ist dabei der Menge der zugesetzten stärkeren M-Konzentration proportional. Wird diese Unterdrückung vollständig, so ist damit die schwache Rasse zum Altern und wahrscheinlich zum Absterben verurteilt, und die stärkere muß früher oder später allein übrig bleiben, auch wenn sie über keine Mittel verfügen würde, die andere Rasse direkt

anzugreifen, etwa durch Auflösungskräfte, wie diese für Pyozyaneus (Esmarch und Löw) Aktinomyzeten (Lieske) oder Wurzelbazillen (Much) bekannt sind, oder durch Beeinträchtigung ihrer Assimilationsvorgänge, die in heranwachsenden Mischkulturen eine Rolle spielen dürfte.

Genaueres läßt sich über dieses Absterben, zu dessen zahlenmäßiger Feststellung die technisch nicht ganz einfache Erstreckung der Versuche über längere Zeiträume gehört, noch nicht aussagen. Es ist nicht mehr als eine Vermutung, wenn man auch auf diese Behinderung des Lebendzellgleichstandes die Versinnbildlichung durch die M-Einheiten anwendet. Könnten wirklich in einer Nährlösungseinheit gerade 1000 Shigabazillen sein, aber 2000 Coli und wäre daher bei der Mischung der beiden M-Konzentrationen eine Zunahme der Colibakterien auf 1000 wie im früheren Beispiele möglich, so hieße das, daß in jeder M-Einheit für Shiga außer einem Shigabazillus auch ein Colibakterium sein müßte und daß dessen Anwesenheit an sich für den schwächeren Shiga nicht gleichgültig ist, wäre verständlich.

Wenn die wiedergegegbenen Untersuchungen als soziologische Studien an Bakterien bezeichnet wurden, so mag dies gesucht erscheinen; es sollte aber nur ausdrücken, daß der Ausgangspunkt und der Punkt des Interesses nicht der einzelne Bazillus war, sondern die aus ihm sich heranbildende Population. Als Versuch müssen sie schon deshalb bezeichnet werden, weil sie sich aus angegebenen Gründen nur auf wenige Bakterienarten erstrecken konnten und nur einen Teil der für das Verständnis einer Population wichtigen Fragen zu berühren vermochten. Es waren dies die nach der Begrenztheit oder Unbegrenztheit der Population, nach dem bestimmten Einflusse innerer mit der Bakterienanlage gegebener oder äußerer, durch die Umwelt bestimmter Gründe, nach der Möglichkeit einer natürlichen und nach dem Geschehen in einer künstlich erzeugten Übervölkerung, endlich nach den Anzeichen eines Arten- oder Rassekampfes in gemischten, reifen Populationen.

Als Antwort ergab sich das Bestehen einer Regel, die wohl auf den Namen eines Gesetzes Anspruch hätte und die ihren Ausdruck in der Beständigkeit der sog. M-Konzentration findet. Sie besagt, daß es für jede Bakterienart eine Höchstzahl von Individuen gibt, welche in der Maßeinheit einer Nährlösung gleichzeitig lebend vorhanden sein können. Es ist möglich, daß für verschiedene Nährlösungen verschiedene M-Konzentrationen gegeben sind; die bisherigen Versuche haben aber ergeben, daß auch in stark verdünnter oder durch Zusätze verbesserter Fleischbrühe die Zahl der gleichzeitig lebenden Bakterien immer annähernd die gleiche ist, während in der Erzeugung der aus lebenden und wieder abgestorbenen Bazillen bestehenden Gesamtsubstanz die größten Unterschiede wahrnehmbar sein können.

Die M-Konzentration kann zwar durch die Umwelt in ihrer Erreichung in verschiedener Weise beeinflußt werden, ist aber im Grunde von derselben unabhängig und muß in letzter Linie ihre Ursache in der Anlage der Bakterien haben, also innerlich, nicht äußerlich bedingt sein. Mit gelinder Übertreibung gesagt, liegt es in den Art- oder Rasseeigentümlichkeiten

des Mikroorganismus ebenso begründet, daß er bestimmte M-Konzentrationen bildet, wie daß er etwa Geißeln erzeugt. Stillschweigend hat man das eigentlich immer anerkannt, denn unter den Artmerkmalen findet man stets angegeben, ob ein Bakterium die Brühe wenig oder stark oder in besonderer Art trübt, also Populationen von dieser oder jener Dichte und Beschaffenheit erzeugt.

Nur kurz und ohne näheres Eingehen, aber bereitwillig anerkennend, kann hier auf die zahlreichen und wertvollen Arbeiten auf diesem Gebiete hingewiesen werden, die sich an die Namen von Gottschlich und Weigang, Ficker, Barber, Benneke, London, Conradi und Kurpjuweit, Rahn, Hehewert, Meuli, Reichenbach, Dichtel, Lange u. a.[1]) knüpfen und in verschiedenem Zusammenhange den Gegenstand berühren. Durch die Erkenntnis, daß es für Bakterienpopulationen einen festen, zahlenmäßig ausdrückbaren Punkt gibt, gewinnen alle ihre öfters weit zurückliegenden Arbeiten neue Bedeutung.

Die letzte Ursache der Populationsgrenze der M-Konzentration kann vorläufig nur vermutungsweise berührt werden. Es ist dem Verfasser im Laufe dahinzielnder Versuche wahrscheinlich geworden, daß feine Suspensionen überhaupt ein ähnliches Verhalten zeigen, daß sie sich nur bis zu einer gewissen Dichtigkeitsgrenze herstellen lassen. Es ist verhältnismäßig leicht, sich eine kolloidale Goldlösung herzustellen, aber man kann sie nicht zu beliebiger Konzentration steigern, weil die Teilchen schließlich sekundär zusammenfließen und ausflocken. Es sei auf die frühere Beobachtung hingewiesen, daß künstlich hergestellte mehrfache M-Konzentrationen lebender Bakterien sich überraschend schnell absetzen, wobei aber eben hartnäckig ein Trübungsgrad bestehen bleibt, der dem Aussehen nach dem der einfachen M-Konzentration entspricht[2]). Ein anderes Kolloid, die Gelatine, in der gewöhnlichen Weise mit Fleischbrühe hergestellt, zeigt die Eigentümlichkeit, daß sie bei 37° von einer gewissen, je nach der Sorte, schwankenden, aber etwa bei 25 bis 30% liegenden Konzentration an kein Bakterienwachstum mehr ergibt, geradezu antiseptisch wirkt, während nach Änderung ihres Zustandes beim Abkühlen auf der erstarrten Fläche Bakterien, wenn auch in etwas abnormen Kolonien zu gedeihen vermögen. Hier würde die Konzentration somit sogar eine dem Stoffe an sich nicht eigentümliche Aktivität gegen andere Dinge herbeiführen. Im Zusammenhange damit sei auf die Beobachtung Friedbergers hingewiesen, daß das Kaolin, also ein anscheinend gänzlich inaktiver Stoff, in Suspension Blutkörperchen auflösen und Bakterien abtöten kann. Würde sich beweisen lassen, daß feine Körperchen eine derartige Grenze der Konzen-

2) Wenn diese Reihe, wie wahrscheinlich, nicht vollständig sein sollte, so ist die Ursache einzig in der tatsächlichen Unmöglichkeit zu erblicken, das große Gebiet noch ganz zu übersehen.

1) Bei der Bereitung von Impfstoffen während des Krieges war beobachtet worden, daß sehr dichte Suspensionen von Choleravibrionen sich beim Verweilen im Wasserbade von etwa 60° sehr rasch absetzten, dünnere nicht. Die Erscheinung wurde durch Wiederholung der Versuche bestätigt, dann aber nicht weiter verfolgt, weil verschiedene Stämme sich verschieden verhielten und das bei Cholera gefundene Ergebnis für Staphylokokken nicht zu bestehen schien. Es wäre nicht ohne Interesse, dem Gegenstand genauer nachzugehen.

tration ihre Suspensionen allgemein haben, so würde die M-Konzentration bei Bakterien nur als Sonderfall einer umfassenderen Regel anzusehen sein. Es würde dann allerdings die Annäherung von zwei Bakterien gleicher Art über eine gewisse Grenze hinaus tödliche Einwirkung des einen auf das andere nach sich ziehen. Bei der spezifischen Agglutination bemerkt man davon nichts, da können aber die Verhältnisse anders liegen.

Kann als Folge der M-Konzentration eine Übervölkerung bei Bakterienpopulationen durch Vermehrung nie eintreten, so kann sich eine solche doch im Laufe der Zeit auf andere Weise entwickeln und hiefür ist die Umwelt wesentlich bestimmend. Wird die Nährlösung durch Verbrauch von Nährstoffen oder Anhäufung von Stoffwechselabgaben geändert, so ist auch eine andere M-Konzentration für sie möglich. Liegt diese, wie sich das nachweisen läßt, aber zur Formulierung neuer Versuche in nicht vorgesehener Weise bedarf, niedriger als die frühere, so besteht von diesem Augenblicke an eine tatsächliche Übervölkerung, die notwendig zum Aussterben eines Teils der Populationsglieder führen muß, ohne daß dafür chemisch wirksame Stoffveränderungen verantwortlich zu sein brauchen.

Die eigenartigen Verhältnisse der M-Konzentration forderten zu einem Studium der Mischpopulationen auf, die sowohl im Jugend- als im Reifezustande untersucht werden müßten. Die Untersuchung der letzteren führte zu dem Hauptergebnis, daß das Geschehen bei Mischung reifer Zuchten zweier verschiedener Bakterienrassen oder Arten durch das große Gesetz der M-Konzentration beherrscht wird und durch das Sinnbild der M-Einheiten verdeutlicht werden kann. Stimmen zwei Rassen oder auch Arten in der Zahl der Bakterien ihrer M-Konzentrationen ganz oder nahezu ganz überein, d. h., haben sie die gleichen M-Einheiten, so drückt die eine der anderen Lebendzellstillstand auf, die ganze Mischpopulation verhält sich trotz verschiedener Zusammensetzung wie eine Einheit. Besitzt hingegen eine Art eine deutlich kleinere M-Einheit als die andere, so erscheint sie als die stärkere und vermag in der M-Konzentration der zweiten noch zu einer Lebendzellvermehrung zu gelangen, die umso deutlicher wird, je geringer die Menge ist, mit der ihre M-Konzentration in die Mischung aufgenommen wurde. Als neues, nicht erwartetes Ergebnis hat sich dabei herausgestellt, daß in derartigen Mischungen die sonst mögliche Vermehrung bei Lebendzellgleichstand der schwächeren Art behindert, gegebenefalls sogar unterdrückt wird. Damit erscheint eine zwar nur allmählich eintretende, aber weitgehende Unterdrückung der einen Art durch eine andere auch im Reifestadium ihrer Zuchten möglich.

Das zahlenmäßig ausdrückbare Gesetz der M-Konzentrationen kann als Grundlage für eine exakte Behandlung der Verhältnisse in Populationen dienen.

* * *

Der Verfasser betrachtet es als ein besonderes Glück, daß er sich bei der Durchführung dieser Untersuchungen der Kritik und der Ratschläge seines verehrten Lehrers Geh. Rat M. von Gruber, zum ersten Male seit vielen Jahren wieder, erfreuen konnte. Eine Reihe von Versuchen geht unmittelbar auf Einwände und Hinweise Grubers zurück, andere sind

an diese in untrennbarem Zusammenhange angeschlossen worden. Es ist der geringste Ausdruck des Dankes und wird dem Werte der erhaltenen Anregungen nur zum Teil gerecht, wenn Verfasser dies zum Ausdrucke bringt. Herr Geh. Rat von Gruber möge aber die vorliegende Studie als einen leider verspäteten Beitrag zu der Festschrift werten, welche ihm die Verehrung und Dankbarkeit seiner Schüler zur Feier des 70. Geburtstages widmete und an der unmittelbar mitzuwirken nur äußere Umstände den Verfasser verhindert hatten.

Die Bedeutung der Lungenentzündung als Todesursache.

(Ein Versuch zur Verwertung der vorliegenden statistischen Aufzeichnungen.)

Von

Dr. Hans Lehmann,

Assistent des Instituts.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Jena.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 30. Juli 1924.)

Die Lungenentzündung als Todesursache des Volkes ist bisher noch nicht in dem Maße gewürdigt worden, wie es der Höhe ihrer Sterbeziffer zukommen müßte. Das hat mancherlei Ursachen. Einmal sind die medizinalstatistischen Unterlagen für die Lungenentzündung, zumal in früheren Jahren, recht mangelhaft. Erst um die Jahrhundertwende taucht in den Medizinalstatistiken die Lungenentzündung als besondere Rubrik auf, während sie früher als »Entzündliche Erkrankung der Atemwege« in den mannigfaltigen Untergliederungen dieser Rubrik mitenthalten war oder mit der »Brustfellentzündung« eine Gruppe bildete. Auch heute noch werden Fälle als Pneumonie gemeldet werden, die in Wirklichkeit einer anderen Krankheit zum Opfer gefallen sind und bei denen die Lungenentzündung nur den Schluß des Krankheitsbildes ausmachte. Zum Beispiel wird es nicht selten vorkommen, daß sich auf dem durch Lungentuberkulose vorbereiteten Boden eine Lungenentzündung aufbaut, die dem Leben des Patienten schneller ein Ziel setzt als es die Tuberkulose getan haben würde, oder daß aus Mitleid des Arztes und Scheu der Hinterbliebenen eine komplizierende Lungenentzündung als Todesursache angegeben wird, um auf dem Totenschein die wahre Todesursache — Alkohol — zu vermeiden. Ebenso sicher ist es aber auch, daß sich in manchen Fällen die den Tod herbeiführende Pneumonie unter einem anderen Krankheitsbilde verbergen kann und so der Statistik entzogen wird. Ferner werden in vielen Fällen von Lungenentzündung Ärzte nicht herangezogen oder, wenn das geschieht, werden sie aus Mangel an Zeit und Interesse die Todesfälle an Pneumonie nicht registrieren resp. zur Meldung bringen, weil diese Meldung nicht obligatorisch ist.

Zum andern — und das ist für eine einwandfreie statistische Bearbeitung der Pneumoniefrage das Schlimmste — sind in der Gruppe »Lungenentzündung« alle pathol.-anatomischen Arten derselben enthalten. Diese Zusammenfassung der Sterbefälle an kruppöser, katarrhalischer und hypostatischer Pneumonie zu einer einzigen Todesursache kann kein einwandfreies Bild für die Art ihres Auftretens geben. Es ist durch Statistiken anderer Länder, in denen diese ätiologisch verschiedenen Formen der Pneumonie in den amtlichen Aufzeichnungen auseinandergehalten werden, und weiter durch die klinische Erfahrung bekannt, daß die katarrhalischen Pneumonien hauptsächlich im frühen Kindes- und im Greisenalter vorkommen, während in den zwischen diesen liegenden Altersklassen die kruppöse Form der Lungenentzündung überwiegt.

Zum dritten bildet gerade die Pneumonie die wohl häufigste begleitende Krankheit anderer als der bereits erwähnten Todesursachen und wird als »sekundäre« Erkrankung von den Ärzten auf den Totenscheinen nicht vermerkt. Wie stark sich dieser Mangel zahlenmäßig bemerkbar machen kann, ersieht man aus folgender Statistik der deutschen Heilanstalten, die den medizin.-statist. Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundh.-Amte entnommen und in welcher dieser Mangel vermieden worden ist.

In den Jahren 1907 bis 1910 betrug in den allgemeinen Krankenhäusern des Deutschen Reiches die Zahl der Sterbefälle an:

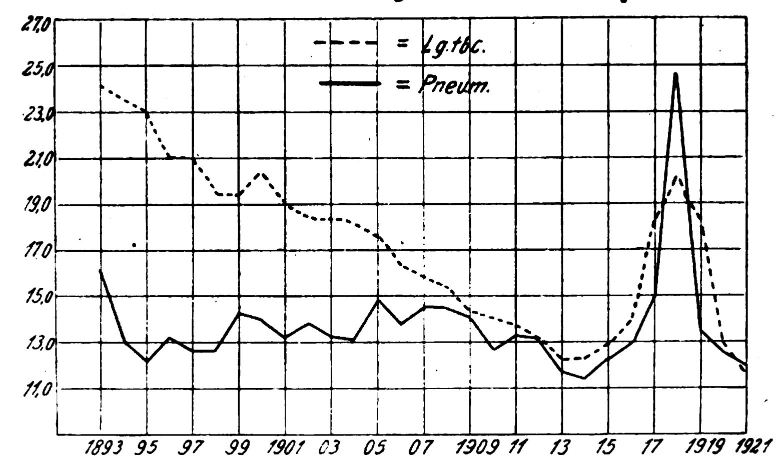
	krupp. Lungenentzündung	Lungenentzündung ausschl. krupp.	Sonstige Todesursachen in Begleitung	
			mit krupp. Lungenentzündung	Lungenentzündung ausschl. krupp.
männlichen Geschlechts	6093	8617	330	1055
weiblichen Geschlechts	3016	4828	233	908

Es folgt aus all diesen Mängeln einmal, daß alle statistischen Folgerungen aus dem zugrunde liegenden Material mit einer gewissen Vorsicht betrachtet werden müssen und zum anderen, daß es an der Zeit ist, die Pneumoniefrage auf eine bessere statistische Grundlage zu stellen, insbesondere die drei vorhin genannten Arten der Lungenentzündung auseinanderzuhalten und die sekundären Pneumonien auf den Totenscheinen als solche mit zu vermerken. Bis dahin müssen wir versuchen, uns mit Hilfe der jetzt zur Verfügung stehenden Statistiken einen Einblick in das Wesen und die Bedeutung der Lungenentzündung als Volkskrankheit zu verschaffen.

Mit großer Wahrscheinlichkeit werden wir nach dem Gesagten in erster Linie damit rechnen müssen, daß die Verbreitung der Lungenentzündung weit größer ist, als aus dem uns zur Verfügung stehenden Material hervorgeht. Wie groß die Sterblichkeit an dieser Krankheit gerade in den letzten Jahrzehnten war, geht aus der Kurve I hervor, die den Verlauf der Sterblichkeit an Pneumonie neben der an Tuberkulose der Lungen im Deutschen Reich (24 Staaten) im Zeitabschnitt 1893 bis 1921 darstellt.

Kurve I. **Deutsches Reich** (24 Staaten). Ab 1914 nach dem jeweiligen Gebietsstand.

Sterblichkeit an Pneumonie und Lungentuberkulose auf je 10000 Lebende.

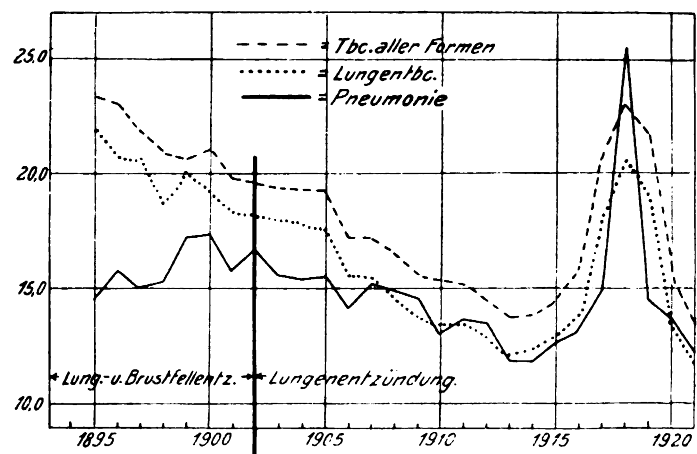


Vergleichen wir den Verlauf der beiden Krankheiten, so zeigt die Tuberkulose im Laufe der Zeitspanne stark abfallenden Charakter, während die Pneumonie eine wesentlich geringere, von öfteren Schwankungen unterbrochene Tendenz zum Abnehmen aufweist. Insbesondere war in den früheren Jahren der Abstand zwischen ihnen größer. So kamen auf je 10000 Lebende berechnet im Deutschen Reiche an Tuberkulose im Jahre 1893 24,2, an Pneumonie dagegen nur 16,2 Todesfälle. Während in den folgenden Jahren eine wesentliche und stete Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit bis zum Ausbruche des Weltkrieges zu verzeichnen war, — sie fiel von 24,2 im Jahre 1893 auf 12,2 im Jahre 1913 — sank die Kurve der Pneumoniesterblichkeit unregelmäßig und nur wenig, abgesehen von Anstiegen, welche zu Grippeepidemiezeiten, besonders im Jahre 1918, auftraten und in denen mangels einer exakten Diagnose die terminalen Pneumonien als Todesursachen herhalten mußten. Auch die Kurve Ia, welche die Pneumonie- und Tuberkulosesterblichkeit für Preußen im Zeitabschnitt 1895 bis 1921 zeigt, beweist, welche Bedeutung der Lungenentzündung als Todesursache im Staate zukommt.

Auch hier sehen wir, daß die Tuberkulose bis auf den Anstieg in den Kriegsjahren, der gleich wie bei der Lungenentzündung auf den verminderten Widerstand der Bevölkerung gegen Krankheit infolge der Hungerblockade und die Grippe zurückzuführen ist, im steten Abfall begriffen ist, während die Pneumoniesterblichkeit nur einen geringen Rückgang aufweist.

Die Bedeutung der Pneumonie als Todesursache erhellt auch aus dem wirtschaftlichen Schaden, den die Erkrankungsfälle mit sich bringen. Die folgende Zusammenstellung ist der Statistik der Leipziger Ortskrankenkasse (17) entnommen. Im Jahre 1921 wurden durch die Pneumonie 5031 männliche und 4863 weibliche pflichtversicherte Personen mit 189645 resp. 207895 Tagen erwerbsunfähig. Jeder einzelne Fall war also 37,7

Kurve Ia. **Sterblichkeit an Lungenentzündung und Tuberkulose in Preußen** auf je 10000 Lebende berechnet.

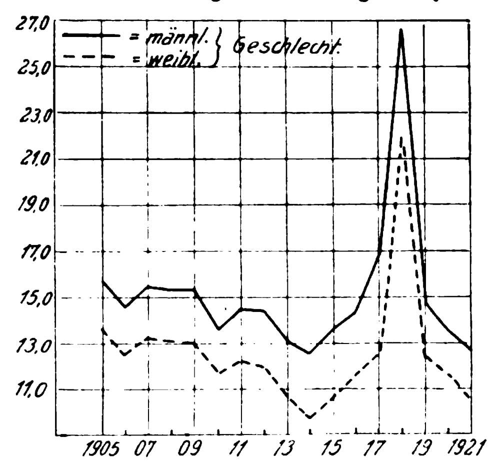


resp. 42,8 Tage, d.i. über $^1/_{12}$ des Jahres behindert, seinem Erwerbe nachzugehen. Das bedeutet, wenn man außer dem Arbeitsausfalle auch die Krankenkosten hinzuzählt, einen Millionenausfall an Geldeswert, zumal, wie wir später noch sehen werden, gerade die Männer im besten und leistungsfähigsten Alter befallen werden. In den öffentlichen Heilanstalten Preußens (20) wurden im Jahre 1908 17562 an Pneumonie Erkrankte aufgenommen, d.h. 17 v.T. aller Zugänge waren reine Pneumoniefälle. Es sind dies Zahlen, die nur durch den Arbeitsausfall infolge von Erkrankungen an einigen anderen Infektionskrankheiten übertroffen werden. Selbst wenn man zugestehen würde, daß die Meldungen über Tuberkulosetodesfälle in den früheren Jahren, also etwa von 1893 bis 1905, exakter gemacht worden wären als die der oft schwer diagnostizierbaren Lungenentzündung, so ist doch klar, daß von einer regelmäßigen und besonders wesentlichen Abnahme der Pneumoniesterblichkeit im Deutschen Reiche, so wie wir es bei der Tuberkulose und einigen anderen Infektionskrankheiten kennen, nicht die Rede sein kann. Das bedeutet, daß die Bekämpfungsmaßnahmen der Pneumonie wegen der mangelhaften Erkenntnis ihrer Entstehungsursachen nicht von dem Erfolge gekrönt waren, wie die der Tuberkulose. Im Jahre 1912 betrug der Unterschied zwischen Pneumonie- und Tuberkulosetodesfällen (alle Formen) auf 10000 Lebende in Preußen nur noch 1,1 zugunsten der ersteren, in Beziehung zur Lungentuberkulose werden die Todesfälle an dieser von denen der Pneumonie in mehreren Jahren bereits überholt und im Reich (24 Staaten) hat die Pneumonie die Sterblichkeitsziffer der Lungentuberkulose mit 13,1 im Jahre 1912 erreicht, im Jahre 1921 diese um 0,1 überholt. Erstmalig übertrifft also die Sterbeziffer der Pneumonie diejenige der Tuberkulose, wobei aber zu beachten ist, daß die Zahl der Todesfälle an Tuberkulose besonders niedrig ist, weil während der ungünstigen Kriegs- und Nachkriegsverhältnisse eine große Anzahl Tuberkulöser schneller gestorben ist, als es unter normalen Verhältnissen der Fall

gewesen wäre. Je mehr die Tuberkulose und neben ihr die anderen Infektionskrankheiten zurückgegangen sind, um so stärker trat die Pneumonie hervor, die in der Art ihrer Entstehung und der Eigentümlichkeit ihrer Verbreitung nicht die Beachtung gefunden hat, die sie eigentlich verdiente.

Der Ausbruch einer Lungenentzündung kommt im allgemeinen nur unter gewissen Bedingungen zustande; daher tritt diese Krankheit nur unter besonders ungünstigen Umständen im epidemischen Sinne auf. Sie ist also nicht wie andere Infektionskrankheiten umfassend zu behandeln, sondern es müssen äußere Einflüsse mancherlei Art in Betracht gezogen werden, um ein Bild von dem Wesen der Pneumonie zu erhalten. Als erstes Moment fällt dabei der wesentliche Unterschied des Befallens der **männlichen und weiblichen Bevölkerung** auf.

Kurve II. **Deutsches Reich** (24 Staaten). Ab 1914 nach jeweiligem Gebietsstand. Sterblichkeit an Lungenentzündung auf je 10000 Lebende.



Die Kurve II im Jahresabschnitt 1905 bis 1921 zeigt uns, daß das männliche Geschlecht ausnahmslos stärker belastet ist, als das weibliche. Man hat als Grund dafür angeführt, daß einmal das Berufsleben des Mannes diesen mehr den Erkältungskrankheiten und unter ihnen der Lungenentzündung aussetze, zum anderen, daß das männliche Geschlecht mehr zur Lungenentzündung »disponiert« sei, wofür man einen stichhaltigen Grund nicht angeben konnte. Der Einfluß des Berufslebens des tätigen Mannes ist ohne weiteres einleuchtend. Aber wie ist es bei den Säuglingen, die diesem Moment nicht unterliegen? Auch bei ihnen ist die Sterblichkeit des männlichen Geschlechts größer als die des weiblichen. Die folgende Tabelle gibt uns ein Bild der Säuglingssterblichkeit an Pneumonie in Preußen in den Jahren 1913 bis 1919, welche die höhere Belastung der männlichen Kinder zeigt (20). Dabei fällt das Maximum in das Jahr 1915 (wenn wir von der Grippewirkung des Jahres 1918 absehen), das einen besonders heißen Sommer hatte, das Minimum in das Jahr 1913, welches im hygienischen Sinne ein besonders günstiges, auch für Erwachsene, gewesen sein muß.

Es starben von 10000 der Säuglinge in Preußen an Pneumonie:

	männlich	weiblich
1913	111,3	92,3
1914	112,7	94,0
1915	127,0	102,7
1916	114,5	95,1
1917	118,1	97,7
1918	168,3	140,4
1919	141,14	114,91

Man folgerte, wie gesagt, daraus, daß das männliche Geschlecht stärker zur Pneumonieerkrankung »disponiert« sein müsse als das weibliche. Das ist jedoch ein Trugschluß, und man muß auf Grund der folgenden Überlegung die Frage der größeren Disposition des männlichen Geschlechtes zur Pneumonie ablehnen. Es müßten nämlich, wenn die größere Disposition für Männer bestünde, diese auch alle Altersklassen gleichmäßig oder wenigstens überhaupt zeigen. Das ist aber gerade für das Spiel- und Schulalter, obgleich in dieser Zeit die Berufseinflüsse wegfallen und beide Geschlechter sich unter annähernd gleichen äußeren Lebensbedingungen befinden, nicht der Fall. Trotzdem man noch anführen könnte, daß sich die Knaben beim Spiel der Ungunst der Witterung oft mehr aussetzen als die Mädchen, kehrt sich das Verhältnis der Sterblichkeitsziffer an Pneumonie in dieser Zeit zuungunsten der Mädchen um, ein Beweis, daß von einer größeren »Disposition« des männlichen Geschlechts nicht die Rede sein kann. Die folgende Tabelle I zeigt uns die Sterblichkeit getrennt für Männer und Frauen und in Altersklassen zerlegt für Preußen in den Jahren 1913 und 1919 auf 10000 Lebende der betreffenden Altersklasse bezogen (20). In der 3. Rubrik ist der Unterschied auf das weibliche Geschlecht bezogen als + und — berechnet.

Tabelle I.

Es starben in Preußen von 10000 Lebenden der betreffenden Altersklasse an Pneumonie:

Alter	1913			1919		
	m.	w.	Diff.	m.	w.	Diff.
0—1	125,68	101,88	— 23,80	162,32	129,01	— 33,31
1—2	62,24	59,18	— 3,06	102,40	102,89	+ 0,49
2—3	17,97	16,43	— 1,54	35,79	37,95	+ 2,21
3—5	7,91	7,28	— 0,63	13,29	14,62	+ 1,40
5—10	2,64	2,90	+ 0,26	3,71	4,46	+ 0,75
10—15	1,35	1,43	+ 0,08	1,93	2,42	+ 0,49
15—20	2,22	1,51	— 0,71	4,66	3,59	— 1,07
20—25	2,96	1,73	— 1,23	6,30	4,81	— 1,49
25—30	2,81	2,27	— 0,54	7,02	5,83	— 1,19
30—40	5,08	3,50	— 1,58	7,14	6,14	— 1,00
40—50	9,90	5,49	— 4,41	9,48	7,50	— 1,98
50—60	19,45	11,02	— 8,43	19,75	15,87	— 3,88
60—70	39,42	30,15	— 9,27	45,61	38,54	— 7,07
70—80	65,63	52,78	— 12,85	81,29	70,07	— 11,22
über 80	78,43	66,09	— 12,34	97,51	91,67	— 5,84

Auch wenn wir die Pneumonietodesfälle auf die Zahl der Gestorbenen jeder Altersklasse und jeden Geschlechts überhaupt beziehen, wie es in der

folgenden Tabelle Ia geschehen ist, und wiederum die Differenzzahlen zwischen männlichem und weiblichen Geschlechte berechnen, sehen wir, daß auch hier von einer stets stärkeren Belastung des männlichen Geschlechts nicht die Rede ist. Im Kleinkindes- und Schulalter übertreffen meistens die Mädchen die Knaben in der Höhe der Sterblichkeit an Lungenentzündung, was nicht der Fall sein dürfte, wenn wirklich eine größere Disposition des männlichen Geschlechts für diese Krankheit bestünde. Trotz der geringen Differenzen, die dabei zu verzeichnen sind, bürgt doch die Regelmäßigkeit, mit der dieselben Jahr für Jahr auftreten, dafür, daß Zufälligkeiten in den statistischen Aufzeichnungen eine Umkehrung der Sterbezifferzahlen des männlichen und weiblichen Geschlechts in diesen Altersklassen nicht herbeigeführt haben.

Tabelle Ia:

Es starben in Preußen von 100 Todesfällen jeder Altersklasse und jeden Geschlechts an Pneumonie in den Jahren 1913 und 1919:

Alter	1913			1919		
	m.	w.	Diff.	m.	w.	Diff.
0—1	6,87	6,77	— 0,10	9,19	8,94	— 0,25
1—2	19,97	19,92	— 0,05	23,85	24,92	+ 1,07
2—3	10,90	16,38	— 0,52	18,00	19,04	+ 1,04
3—5	12,66	12,27	— 0,39	13,45	15,23	+ 1,78
5—10	8,65	9,36	+ 0,71	9,03	10,25	+ 1,22
10—15	6,68	6,89	+ 0,21	6,83	4,85	— 1,98
15—20	6,21	4,90	— 1,31	6,67	6,43	— 0,24
20—25	6,42	4,40	— 2,02	7,35	7,29	— 0,06
25—30	5,81	4,64	— 1,17	8,84	8,18	— 0,66
30—40	8,79	6,24	— 2,55	9,39	7,88	— 1,51
40—50	9,81	7,18	— 2,63	9,83	8,01	— 1,82
50—60	9,72	7,86	— 1,86	10,25	9,60	— 0,65
60—70	9,24	8,82	— 0,42	10,57	9,90	— 0,67
70—80	7,07	6,34	— 0,73	7,78	6,96	— 0,82
über 80	3,80	3,47	— 0,33	4,04	3,80	— 0,24

Wie verhält es sich nun mit der **Altersverteilung** der Lungenentzündung? Da ergibt sich das merkwürdige und bekannte Bild, daß das Säuglings- und Greisenalter am höchsten belastet ist. Diesen folgen die mittleren Lebensjahre von 30 bis 50 und am wenigsten beteiligt sind die Altersklassen von 3 bis 15 resp. 20 Jahren. Bringen wir dies in Form einer Kurve, so entsteht das bekannte charakteristische Bild eines V, dessen Schenkelspitzen das Säuglings- und Greisenalter darstellen. Die Tabelle II erläutert uns das eben Gesagte für Preußen (20).

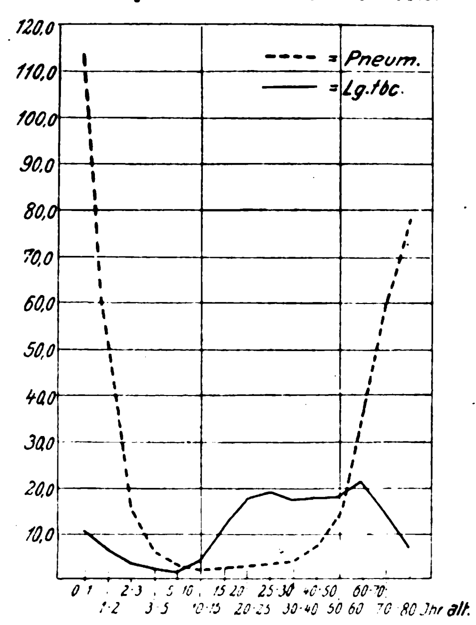
Die Maxima der Pneumoniesterblichkeit liegen also in den Altersklassen 0 bis 1 und über 80 Jahre, die Minima in der Altersklasse von 10 bis 15 Jahre. Viel geringer sind die Unterschiede bei der Tuberkulosesterblichkeit, deren Maximalzahlen in die Säuglingszeit und in die Jahrzehnte von 50 bis 70 (im Gegensatz zur Pneumonie »über 80 Jahre«) fallen. Ferner sind bei ihr die Extreme nicht so ausgeprägt wie bei der Pneumonie, was die Kurve IIa, welche den Verlauf der Pneumonie- und Lungentuberkulosesterblichkeit in Preußen nach den verschiedenen Altersklassen im Jahre 1914 zeigt, deutlich dartut.

Tabelle II.

Von je 10000 Lebenden der betreffenden Altersklassen starben in den Jahren 1913, 1914 und 1917 im Alter von:

Alter	Pneumonie						Tuberkulose					
	1913		1914		1917		1913		1914		1917	
	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.
0—1	125,68	101,88	126,32	102,91	137,15	109,59	20,59	16,33	19,18	15,99	21,16	18,56
1—2	62,24	59,18	60,02	55,51	80,57	78,52	13,66	12,19	12,69	11,76	19,24	17,72
2—3	17,97	16,43	16,04	17,25	29,65	31,22	7,61	7,04	7,22	7,17	14,73	15,54
3—5	71,71	7,28	6,88	7,09	9,64	11,08	5,72	5,58	4,81	5,29	8,87	9,24
5—10	2,64	2,90	2,91	2,72	3,55	3,89	3,82	4,64	3,79	4,42	5,94	7,70
10—15	1,35	1,43	1,30	1,48	1,83	2,11	3,71	6,22	3,87	6,42	5,99	10,28
15—20	2,22	1,51	2,36	1,64	5,16	2,55	11,46	14,16	12,70	14,33	23,35	23,72
20—25	2,96	1,73	3,45	1,76	5,75	2,62	17,74	17,66	19,13	18,52	29,48	26,91
25—30	2,81	2,27	3,33	2,65	5,70	3,34	18,02	20,73	18,42	21,30	26,26	29,95
30—40	5,08	3,51	4,91	3,60	7,21	4,60	17,40	17,81	17,67	18,64	23,07	26,31
40—50	9,90	5,49	8,91	5,23	15,92	8,19	20,72	14,53	21,40	14,88	27,63	23,16
50—60	19,45	11,02	17,50	10,75	32,65	17,28	25,18	13,74	24,76	13,18	34,24	20,61
60—70	39,42	30,15	39,27	30,02	68,06	44,64	25,85	17,56	26,16	17,35	34,77	22,10
70—80	65,63	52,78	66,54	52,80	114,07	85,17	17,85	13,78	16,27	13,12	22,98	18,74
über 80	78,43	66,89	82,42	71,82	127,47	101,73	7,46	6,45	8,17	8,40	9,91	9,79

Kurve IIa. **Sterblichkeit an Pneumonie und Lungentuberkulose in Preußen** 1914 auf je 10000 Lebende der betr. Altersklasse.



Diese großen Unterschiede der Pneumoniesterblichkeit in den einzelnen Altersklassen sind auffallend, und wir können auch diese Erscheinung nicht kritiklos hinnehmen. Der Grund ist wohl darin zu suchen, daß die verschiedenen Arten der Pneumonie in den Meldungen nicht auseinander-

gehalten werden. Es werden kruppöse, hypostatische und Bronchopneumonien zu einer einzigen Todesursache zusammengefaßt, wodurch ein einwandfreies Bild von der Verteilung der Sterbefälle bei jedem Geschlecht und in den einzelnen Altersklassen nicht zustande kommt. Nach der Todesursachenstatistik anderer Länder, in welchen diese Fälle auseinandergehalten werden, ergibt sich, wie schon in der Einleitung gesagt, daß im Säuglings- und meist auch im Greisenalter die Bronchopneumonien den Löwenanteil tragen, während in den mittleren Jahren die kruppöse Pneumonie die Oberhand hat. In Italien kamen z. B. 1899 bis 1900 auf 100 Sterbefälle im Alter von

	kruppöse Pneumonie	Bronchopneumonie
0—1 Jahr	7,6 %	16,3 %
1—5 Jahr	9,8 %	22,3 %
5—40 Jahr	18,6 %	11,1 %
40—60 Jahr	24,7 %	12,6 %
über 60	39,3 %	37,7 %

So konnte es geschehen, daß z. B. im Jahre 1913 im Deutschen Reich mit 24 Staaten dem Minimum von 2,0 auf 10000 Lebende im Alter von 15 bis 30 Jahren ein Maximum von 104,9 im Säuglingsalter gegenüberstand. Diese beiden Extreme können also z. B. bei der Frage des Berufseinflusses auf die Entstehung der Pneumonie nicht verwertet werden. Deshalb ist zu fordern, daß in unseren Sterberegistern die Arten der Pneumonie im pathologisch-anatomischen Sinne auseinandergehalten werden, wozu ja jeder Arzt heutzutage seiner Ausbildung nach in der Lage sein muß. Dann wird sich auch die Kurve der Altersverteilung anders gestalten. In Dänemark ist die Anzeigepflicht auch auf die Erkältungskrankheiten und unter ihnen auf kruppöse und Bronchopneumonie ausgedehnt, und die Ärzte scheinen nach den dänischen Mediz. Berichten diese Krankheiten gut auseinanderzuhalten.

Der **Einfluß von Stadt und Land** auf die Häufigkeit der Lungenentzündung stellte sich nach Aufzeichnungen früherer Jahrzehnte so dar, daß das Landleben weniger Todesfälle an Pneumonie mit sich bringe. Demnach würde die Sterblichkeit an nichttuberkulösen Erkrankungen der Atemwege mit der Dichte der Bevölkerung steigen. Jedoch ist bei der Deutung dieser älteren Statistiken größte Vorsicht am Platze. Man bedenke, wie mangelhaft vor reichlich 30—40 Jahren die ärztliche Behandlung und als Folge davon die Anzeigeverhältnisse auf dem Lande waren, daß andererseits in den Krankenhäusern, Kliniken, Altersheimen usw. der Städte die dort zusammenkommenden Kranken die Statistik belasteten, und man wird verstehen, daß mit der zunehmenden Genauigkeit der statistischen Aufzeichnungen und durch die dichtere Besiedelung des Landes mit Ärzten die Ansicht, die Stadt sei stärker durch Lungenentzündung belastet, fallen mußte. Gerade auf dem Lande, wo die Pflege der Kranken zu wünschen übrig läßt, wo die hygienischen Verhältnisse überhaupt mangelhafter sind als in der Stadt und die Bewohner schon infolge ihrer Arbeitsart der Unbill der Witterung mehr ausgesetzt sind, müssen die Lungenentzündungen eine größere Rolle als in der Stadt spielen. In Württemberg, wo die Todesursachen zwischen dem Lande und den Städten

über 10000 Einwohner auseinandergehalten wurden, zeigte sich schon damals die wesentliche Mehrbelastung des Landes mit Lungenentzündung (22). Von 100000 Personen starben dort im Durchschnitt der Jahre 1899 bis 1902

an	Städte	Land
Pneumonie	118,1	168,5
Tuberkulose der Lungen	195,2	206,9
Typhus.	4,4	5,8

Auch andere Infektionskrankheiten fordern also auf dem Lande aus den besagten Gründen mehr Opfer. In Bayern stellte man die Bezirksämter den unmittelbaren Städten gegenüber und erreichte dadurch eine ungefähre Trennung in Stadt und Land (23). Es starben 1899 bis 1902 auf 100000 Einwohner jährlich berechnet an Pneumonie in:

	Stadt	Land
Reg.-Bezirk Oberbayern mit München.	36	77
Reg.-Bezirk Mittelfranken mit Nürnberg und Fürth . . .	80	146

Die Zahl der Pneumonietodesfälle auf dem Lande war also fast doppelt so groß als in den Städten und zwar nicht nur in einer Gegend, sondern in verschiedenen Bundesstaaten, wie die gewählten Beispiele zeigen sollen. Dabei muß allerdings noch berücksichtigt werden, daß auf dem Lande die Sterblichkeit an Lungenentzündung höher als in der Stadt ist wegen der größeren Anzahl alter Leute, bei denen die Todesursache Bronchopneumonie (siehe früher) die Hauptrolle spielt. Immerhin könnten dadurch solche Unterschiede, wie sie die vorstehende Tabelle zeigt, nicht verursacht werden. Diese Verhältnisse bestanden bis zum Ausbruch des Weltkrieges. Im Jahre 1913 noch war die Sterblichkeit an Pneumonie in Preußen auf 10000 Lebende 11,90 (Stadt) zu 12,14 (Land). Erst mit dem Einsetzen des Krieges verschob sich die Statistik zuungunsten der Stadt, was nach dem Vorgehenden nicht anders als durch die mangelhafte Widerstandskraft der Städter infolge der schlechteren Ernährungsverhältnisse gedeutet werden kann, eine Erscheinung, die wir auch bei anderen Infektionskrankheiten beobachten konnten. Ob sich in den späteren Jahren die Verhältnisse wieder der Vorkriegszeit nähern werden, mag dahingestellt sein. Die folgende Tabelle III (20) belegt zahlenmäßig das Gesagte:

Tabelle III.

Es starben von 10000 Lebenden in Preußen an Lungenentzündung in den Jahren:

	Stadt	Land
1913	11,90	12,14
1914	12,19	11,52
1915	12,57	12,94
1916	13,34	12,98
1917	15,49	14,62
1918	27,40	23,64
1919	15,64	13,32
1920	14,90	12,24

Frauen zum Berufsleben diese der Lungenentzündung mehr anheimfallen, zum anderen dafür, daß die Schädigungen des Berufslebens eine große Rolle bei der Entstehung der Pneumonie spielen. Es bleibt also abzuwarten, ob die Zahlen der späteren Jahre diese Tatsachen bestätigen werden.

Die Frage, welche Berufsarten die Entstehung der Lungenentzündung am meisten begünstigen, läßt sich mit Hilfe der Aufzeichnungen größerer Krankenkassen beleuchten. Ich habe das Material der Leipziger Ortskrankenkasse (16) dazu benutzt. Die folgende Tabelle VI setzt die Zahl der Pneumoniekrankheitstage mit den einzelnen Berufsgruppen in Beziehung und ermöglicht so einen Schluß auf die Stärke des Auftretens derselben in den einzelnen Berufen.

Tabelle VI.

Es entfielen auf 1000 Personen von den folgenden Berufsklassen mit 10 bis 35000 männlichen Pflichtmitgliedern der L.O.K.K. Krankheitstage an Lungenentzündung:

Beruf	Alter	
	15—34 Jahre	35—54 Jahre
Alle Berufe zusammen	94	173
Maler, Lackierer, Anstreicher	114	136
Zimmerer, Dachdecker usw.	117	136
Kellner usw.	73	82
Schuster	85	32
Uhrmacher, Optiker, Mechaniker	76	61
Eisengießer, Arbeiter in Maschinenfabriken	128	291
Schmiede	110	295
Bäcker	76	65
Laden- und Kontorpersonal	21	60
Fuhrleute	100	241

Ein Blick auf diese Tafel zeigt uns, daß eine hohe Beteiligung an der Pneumonie die Berufe haben, die entweder der Witterung oder wechselnden Temperatureinflüssen am meisten ausgesetzt sind. Dachdecker, Zimmerer und Fuhrleute, welche ihre Arbeit im Freien verrichten, einerseits, Arbeiter in Eisengießereien, Schmiede, die den größten Temperaturschwankungen an ihrer Arbeitsstätte sehr stark ausgesetzt sind, anderseits. Die geringste Zahl der Krankheitsfälle stellt die Gruppe der Ladenangestellten, die vor der Unbill der Witterung geschützt sind, ferner Uhrmacher, Optiker und Mechaniker, deren Tätigkeit ebenfalls in geschlossenen Räumen vor sich geht.

Dieselbe Erscheinung zeigt uns die folgende Zusammenstellung: Unter den Berufsarten mit mehr als 35000 Pflichtversicherten der Leipziger Ortskrankenkasse kamen auf 1000 Personen Krankheits- resp. Todesfälle während eines Jahres an Pneumonie:

	Krankheitsfälle	Todesfälle
Maurer	5,3	0,63
Hilfsarbeiter im Maurergewerbe	6,7	0,60
Ausläufer, Dienstmänner	3,3	0,76
Bureau- und Kontorpersonal	1,6	0,32

Auch hier also Berufe, die nur im Freien ausgeübt werden (Maurer, Dienstmänner und Ausläufer) mit wesentlich höheren Ziffern für Pneumoniekrankheits- und Todesfälle, eine Tatsache, die die später ausgesprochene Ansicht, die Pneumonie gehöre ätiologisch zu den Erkältungskrankheiten, stark zu stützen vermag. Für einige weitere Berufe gilt dieselbe Betrachtung ganz allgemein für Erkrankungen der Atmungsorgane (ausschließlich Tuberkulose), unter denen die Lungenentzündung neben der Bronchitis eine beträchtliche Rolle spielt.

Von den männlichen versicherungspflichtigen Mitgliedern der Leipziger Ortskrankenkasse starben an »Erkrankungen der Atmungsorgane« auf 1000 Personen berechnet im Zeitraum eines Jahres:

Beruf	Todesfälle
Steinbearbeiter	3,20
Freiluftarbeiter	4,20
Arbeiter beim Tiefbau	2,60
Stellmacher	2,79
Arbeiter im Baugewerbe	1,54
Arbeiter im Zement- und Kalkgewerbe	1,87
Maschinisten und Heizer	2,67
Arbeiter in Textilindustrie	1,60
Arbeiter in Holzindustrie	1,47
Angestellte im Verkehrsgewerbe	2,30
Buchbinder	1,01
Lederindustrie	0,73
Angestellte im Nahrungsmittelgewerbe	0,86
Schuster	0,69

In der Gruppe »Erkrankungen der Atmungsorgane« sind außer der Lungenentzündung, wie schon gesagt, die Luftröhrenkatarrhe und Bronchitiden enthalten. Es ist sicher, daß ein nur kleiner Prozentsatz dieser letzteren Erkrankungen tödlich endet, daß somit die Todesfallzahlen fast ausschließlich den Pneumoniearten zur Last gelegt werden müssen. Und da ergibt sich wiederum deutlich, daß alle Berufe, die Wind und Wetter oder starken Temperaturschwankungen ausgesetzt sind, hohe Sterblichkeitszahlen dieser Krankheitsgruppe zeigen, obgleich auch gerade bei diesen dem Einfluß des Staubes eine gewisse Bedeutung zugesprochen werden muß. An der Spitze stehen die Freiluftarbeiter mit 4,20, dann kommen die Steinbearbeiter mit 3,20, die im Tiefbau und der Stellmacherei beschäftigten Personen mit 2,67, welche die rein auf das Zimmer beschränkten Berufe (Schuster, Buchbinder, Angestellte im Nahrungsmittelgewerbe) um ein Mehrfaches übertreffen.

Der Einfluß der wirtschaftlichen Lage der Bevölkerung macht sich auch in der Statistik der Pneumonietodesfälle erkennbar. Wenn wir in einer alten Statistik Rosenfelds (26) für Wien lesen, daß die Erkrankungen der Atmungsorgane (ausschließlich Tuberkulose) abhängig von der Wohlhabenheit der Bevölkerung sind in dem Sinne, daß in den Bezirken mit armer Bevölkerung diese mehr Opfer fordern als in den reichen, oder wenn wir aus der folgenden Tabelle VII (10) ersehen, daß die Sterblichkeit an Krankheiten der Atmungsorgane (ausschl. Tuberkulose) mit der Abnahme guter sozialer Verhältnisse äußerst zunimmt, so ist dieser Unter-

schied wohl neben dem gegen Wind und Wetter geschützteren Beruf nur der besseren Pflege und ausreichenden ärztlichen Hilfe der Wohlhabenden zuzuschreiben, ein Umstand, den wir auch bei den ehelich und unehelich geborenen Kindern, wo die Pneumoniesterblichkeit geringe Unterschiede zugunsten der ehelich Geborenen zeigt, finden.

Tabelle VII.

Sterblichkeit an Krankheiten der Atmungsorgane (ausschließlich Tuberkulose) in Halle a. S. im Durchschnitt der Jahre 1901—1909 nach der sozialen Stellung.

	Krankheiten der Atmungsorgane (auschl. Tuberkulose). Männer		Lungenentzündung der Säuglinge
	15—30 Jahre	30—60 Jahre	
Selbständige	8 %	8,74 %	12,93 %
höhere und mittlere Beamte	5,66 %	7,18 %	13,47 %
Unterbeamte	6,38 %	9,74 %	14,38 %
Privatbeamte	5,97 %	9,25 %	15,92 %
gelernte Arbeiter	6,51 %	15,67 %	14,69 %
ungelernte Arbeiter	6,33 %	14,61 %	16,73 %
Gesinde	—	—	20,00 %

Jedoch finden wir diese Unterschiede auch bei anderen Infektionskrankheiten; sie sind also für die Lungenentzündung nicht spezifisch und können unseres Erachtens zur Erklärung der Entstehung derselben nicht allein herangezogen werden.

In der folgenden Statistik von Körösi (17a), welche die wirtschaftliche Lage nach der Zahl der überfüllten Wohnungen der einzelnen Bezirke Budapest's beurteilt, finden wir den Beweis, daß außer der Pneumonie auch die Sterblichkeit anderer Infektionskrankheiten mit der Verschlechterung der sozialen Verhältnisse zunimmt. Es starben in den einzelnen Stadtbezirken von Budapest (nach der Zahl der überfüllten Wohnungen angeordnet) auf je 10000 Lebende berechnet:

im Bezirk	IV	II	VI	V	VII	I	VIII	IX	III	X
an Pneumonie	13,6	14,4	20,0	18,6	18,0	22,4	27,9	31,3	28,6	28,9
an Darmkatarrh	5,9	13,5	16,8	16,6	15,5	20,1	21,5	27,1	35,0	40,3
an Bronchitis	4,0	6,0	6,6	7,3	5,3	6,2	9,2	8,8	13,4	17,7
an Lungentuberkulose	21,8	31,1	29,8	28,3	29,9	29,6	38,0	40,6	48,1	38,1

Nach den vorstehenden Überlegungen müssen wir also dem Einflusse des Berufslebens der Menschen eine große Rolle bei der Entstehung der Pneumonie zugestehen. Verfolgen wir den Gedanken weiter, so ergibt sich die Frage, welches an oder in dem Berufsleben der Faktor ist, welcher die Entstehung der Lungenentzündung so sehr begünstigt. Das ist ohne Zweifel in erster Linie die **Erkältung.** Das Wesen der Erkältung ist bisher noch nicht geklärt. In der pathologischen Physiologie von Krehl (18) lesen wir, daß »die Wirkung der Erkältung ärztlich so gut gestützt ist, daß man füglich an ihrer Bedeutung bei der Entstehung von Anginen, Bronchitiden und Pneumonien nicht zweifeln kann, obwohl ein klares Verständnis für die Wirkungsweise der Erkältung noch nicht gewonnen ist«. Der stati-

stische Nachweis des Zusammenhangs mit den jeweils herrschenden Witterungsfaktoren, welche die Erkältung zu verursachen vermögen, ist wegen der oft weit zurückliegenden Infektion mit den Pneumonieerregern und des in den meisten Fällen nicht bekannten Tages der Einwirkung eines oder mehrerer Witterungsfaktoren auf den Organismus äußerst selten oder gar nicht zu führen. Sicher scheint, daß zur Entstehung der Pneumonie ein Erreger vorhanden sein muß, der erst den Ausbruch der Krankheit bewirkt, wenn noch andere schädigende Einflüsse, z. B. also die Erkältung, auf den Organismus einwirken. Alle Versuche, auf experimentellem Wege durch »Erkältung« mit oder ohne Injektion von Pneumonieerregern (Fischl, Lode) (9,19) Lungenentzündungen zu erzeugen, blieben u. W. ohne handgreiflichen Erfolg, was wegen der verschiedenen Reaktionsfähigkeit der menschlichen Naturen auf Erkältungen begreiflich ist. Soweit es auf tierexperimentellem Wege gelungen ist, pneumonische Verdichtungen der Lunge und in einzelnen Fällen echte kruppöse Pneumonien zu erzeugen (Dürck) (4), ist dies nicht ohne weiteres auf den Menschen anwendbar. Allerdings ist von gewissen Autoren (Bein, Fränkel) das Auftreten von Pneumonien nach Sturz ins Wasser in einigen Fällen beobachtet und so erklärt worden, daß durch Abkühlung eine starke Hyperämie der Lungen, welche diese aber nicht immer in allen Teilen trifft, hervorgerufen wird. Arterieller Blutreichtum aber sei die Bedingung für Entzündung. Eine beträchtliche Hyperämie wiederum ist nur bei starker Volumenzunahme, die ihrerseits in den basalen Teilen der Lunge am stärksten erfolgt, möglich. Dort tritt die Pneumonie in der Mehrzahl der Fälle in der Tat auch auf. Es bestehe somit ein Zusammenhang mit der Kontusionspneumonie nach Litten, weil durch Druck ja auch Hyperämie erzeugt wird.

Trotz des Für und Wider soll man jedoch an dem Einflusse, welchen die Erkältung auf die Entstehung der Pneumonie hat, nicht zweifeln, nur weil die Versuche, statistisch die Erkältungskrankheiten von den Witterungsverhältnissen abhängig zu machen, bisher ohne nennenswerten Erfolg geblieben sind. Das Fehlen eines faßbaren Gesamtausdruckes für die Witterung, die sich aus Temperatur, Windstärke und -richtung, Luftfeuchtigkeit, Niederschlägen und Wirkung der Sonnenbestrahlung zusammensetzt, und die Unmöglichkeit, den genauen Zeitpunkt des schädigenden Einflusses dieser Faktoren mit Sicherheit zu bestimmen, erklärt diesen Mißerfolg. Die Frage, ob es überhaupt Erkältungskrankheiten gibt und ob die Pneumonie zu diesen zu rechnen ist, ist viel umstritten worden und konnte durch Einzelfälle noch nicht restlos geklärt werden. Nur eine große Menschenmasse, die ständig unter ärztlicher Kontrolle steht, kann einen Anhaltspunkt für die Entscheidung dieser Frage bringen. Ein solches großzügiges Experiment war der Krieg. Schade (30) hat Beobachtungen darüber in einer verstärkten Division von etwa 17000 Mann angestellt, die unter gleichen klimatischen Verhältnissen und sonstigen Lebensbedingungen an der Westfront den milden Winter 1915/16 und den ausnehmend strengen Winter 1916/17 verbrachte. Es ergab sich, daß die Erkrankungen der Atmungsorgane (Bronchitiden und Pneumonien) im Winter 1916/17 stark anstiegen, im Februar 1917 sogar das 7,6fache des üblichen Sommermaßes erreichten. Ferner zählte er die akuten Erkran-

kungen der Atmungsorgane von 2700 Mann, die bei einer Tagestemperatur von 0 bis 3°C 8 Tage und Nächte in einer Granattrichterstellung mit 30 bis 50 cm tiefem Lehmmorast und reichlichem Stauwasser lagen, im Gegensatz zu 2700 Mann, die in leidlichen Dorfquartieren untergebracht waren. Von der ersten Gruppe erkrankten 95, von der zweiten nur 25 an Erkältungskrankheiten. Welche **Witterungsfaktoren** für die Pneumonie ausschlaggebend sind, ob naßkaltes Wetter oder trockene Kälte mit Nordwinden usw., steht dabei nicht fest. Es scheint, als ob die trockene Kälte den größeren Einfluß hätte. Der Winter 1916/17, welcher äußerst kalt war, zeigte auch in den deutschen Städten mit über 100000 Einwohnern ein ganz ungewöhnlich hohes Auftreten der Pneumonien, während der relativ milde Winter 1920/21 eine weit unterdurchschnittliche Sterblichkeit zeigte. In und nach dem Kriege traten diese starken Schwankungen besonders deutlich auf, ein Zeichen dafür, daß der Schutz des Wohnungsklimas gegen die stärkeren Schwankungen der Winterkälte durch die Heizschwierigkeiten anscheinend verloren gegangen ist. So stieg mit der wachsenden Kohlennot die Lungenentzündung in Deutschland im 1. Quartal 1922 auf 17785 Todesfälle gegen 14549 im 1. Quartal 1921. In den deutschen Städten mit über 15000 Einwohnern war ein Anstieg der Erkältungskrankheiten von 23,6 (auf 10000 Einwohner) im 1. Quartal 1921 auf 39,1 Todesfälle im 1. Quartal 1922 und eine Zunahme der Pneumonie von 1,39 auf 2,02 (auf 1000 Bewohner berechnet) zu verzeichnen, was lediglich auf ungünstige Wettereinflüsse infolge der mangelnden Brennstoffe in erster Linie, aber dabei, wenn auch in vielleicht geringerem Maße, auf die ungenügende Fettnahrung der Bevölkerung zurückzuführen ist.

Die Lungenentzündung ist also eine spezifische Winterkrankheit, für ihre Entstehung müssen neben der Summe der Witterungsfaktoren der Übergangszeiten solche des Winters ins Gewicht fallen, denn sie zeigt von Jahr zu Jahr einen gewissen gleichartigen Verlauf: im Sommer und Herbst tritt sie spärlich, im Winter und Frühling gehäuft auf. Die folgende Tabelle VIII und Kurve IV veranschaulichen uns das verschiedene Verhalten der Pneumonie und der Darmerkrankungen der Kinder, zeigen also den entgegengesetzten typischen Verlauf einer Sommer- und Winterkrankheit. Zu bemerken für diese Statistik ist noch, daß unseres Erachtens auch zahlenmäßige Aufzeichnungen der früheren Jahrzehnte mit gutem Gewissen verwendet werden können, weil die Lungenentzündung auch damals den bakteriologisch noch ungeschulten Ärzten als Krankheit sui generis hinreichend bekannt war, wenn auch infolge des früher Gesagten, die mangelhafte Aufzeichnung der Pneumonietodesfälle durch die unzureichende Versorgung des Landes mit Ärzten betreffend, gewisse Einschränkungen zu machen sind.

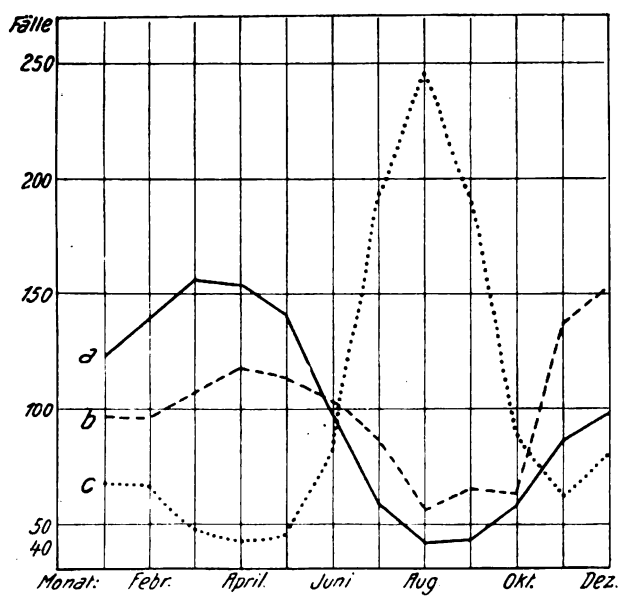
Wir lesen aus Kurve und Tabelle, in der wir, um Zufälligkeiten in den statistischen Aufzeichnungen zu vermeiden, die Durchschnittszahlen eines längeren Zeitabschnittes und verschiedener Gegenden Deutschlands verwendeten, daß die Pneumonietodesfälle zu Beginn des Winters langsam ansteigen, im März und April ihr Maximum erreichen und von da an rapid zu ihrem Minimum im August und September fallen, während die Todesfälle an Darmerkrankungen der Säuglinge als typische Sommererkrankung das umgekehrte Verhalten zeigen.

Tabelle VIII.

Von 1200 Todesfällen trafen auf die Monate:

	Pneumonien aller Alter Bayern 1893—1902	Pneumonien der Säuglinge Berlin 1914	Darmerkrankungen der Säuglinge Hamburg 1872—1896
Januar . . .	124	97	68
Februar . .	140	97	68
März . . .	155	109	48
April . . .	154	119	42
Mai	140	114	43
Juni. . . .	96	103	83
Juli	59	87	193
August. . .	42	58	244
September .	45	68	190
Oktober . .	60	61	88
November. .	87	135	61
Dezember. .	98	152	72

Kurve IV. **Verteilung von je 1200 Todesfällen**
an a) Pneumonie aller Altersklassen in Bayern 1893—1902.
b) Pneumonie der Säuglinge in Bayern 1914,
c) Darmerkrankungen der Säuglinge Hamburgs 1872—96
auf die einzelnen Monate.



Auch die folgende Tabelle der Pneumoniesterblichkeit in Berlin bietet dasselbe Bild. Es ist hier der Durchschnitt der fünf Jahre 1892 bis 1896 berechnet, um die Zufälligkeiten höherer oder niedrigerer Pneumoniesterblichkeit in einem einzelnen Jahre möglichst auszugleichen. (33)

Von 12984 Sterbefällen an Lungenentzündung fielen auf die Monate:

Januar . . .	1220	Mai	1260	September . .	731
Februar . .	995	Juni	1081	Oktober . . .	876
März	1358	Juli	1050	November . .	1096
April	1228	August . . .	858	Dezember . .	1231

Diese Anordnung der Zahl der Pneumonietodesfälle im Laufe des Jahres ändert sich auch nicht wesentlich durch Einfluß des Klimas. Sowohl in den nordischen und südlichen Ländern Europas als in europäischen und außereuropäischen Staaten finden wir, daß die Pneumonie ihren Charakter als Winterkrankheit und Krankheit der Übergangszeit bewahrt. Geringe Verschiebungen zugunsten des einen oder des anderen Monats ändern dabei an der Tatsache nichts. Das ist ein Beweis dafür, daß das Klima als Ganzes nicht das Veranlassende zum Ausbruch der Lungenentzündung sein kann, sondern daß eben das Verhältnis des äußeren Reizes, hervorgerufen durch schädigende Witterungsfaktoren, zur Reaktionsfähigkeit des Organismus der Anstoß zur Entstehung der Lungenentzündung sein muß. Mehrere Beispiele sollen das erläutern:

In schwedischen Städten erkrankten 1891 bis 1900 an Lungen- und Rippenfellentzündung:

Januar . .	133	Mai . . .	140	September . .	49
Februar . .	139	Juni . . .	93	Oktober . . .	65
März . . .	139	Juli . . .	54	November . .	91
April . . .	151	August . .	41	Dezember . .	105

In New-York fielen nach Sammeluntersuchungen Seiberts (27) vom 1. 3. 1884 bis 1. 3. 1885 an Fällen fibrinöser Pneumonie auf die Monate:

Januar . .	71	Mai . . .	55	September . .	43
Februar . .	140	Juni . . .	37	Oktober . . .	62
März . . .	103	Juli . . .	26	November . .	65
April . . .	73	August . .	25	Dezember . .	78

Eine weitere Stütze für die Theorie, daß die Krankheitsgenese unter dem Einfluß der den Winter und Frühling ausmachenden Witterungsverhältnisse steht, ist die von Hirsch (15) angegebene Tatsache, daß in Gegenden höherer Breitengrade (Rußland, Schweden, Dänemark, Deutschland, England, Nordküste von Frankreich, Nordamerika), in welchen die stärksten Temperaturschwankungen in den Frühling fallen, das Maximum der Krankheitsfälle im Frühling sich findet, während in den wärmeren und subtropischen Regionen (Italien, Mittelmeerinseln, Griechenland, Algier, Chile, Peru) sich dieses Maximum in den Wintermonaten, in denen sich extreme meteorische Einflüsse am stärksten bemerkbar machen, findet. Schließlich werden die Länder in den tropischen Breiten, die sich ausgeglichener klimatischer Verhältnisse erfreuen (Ägypten, Bengalen, Kalifornien) verhältnismäßig wenig von Lungenentzündung heimgesucht.

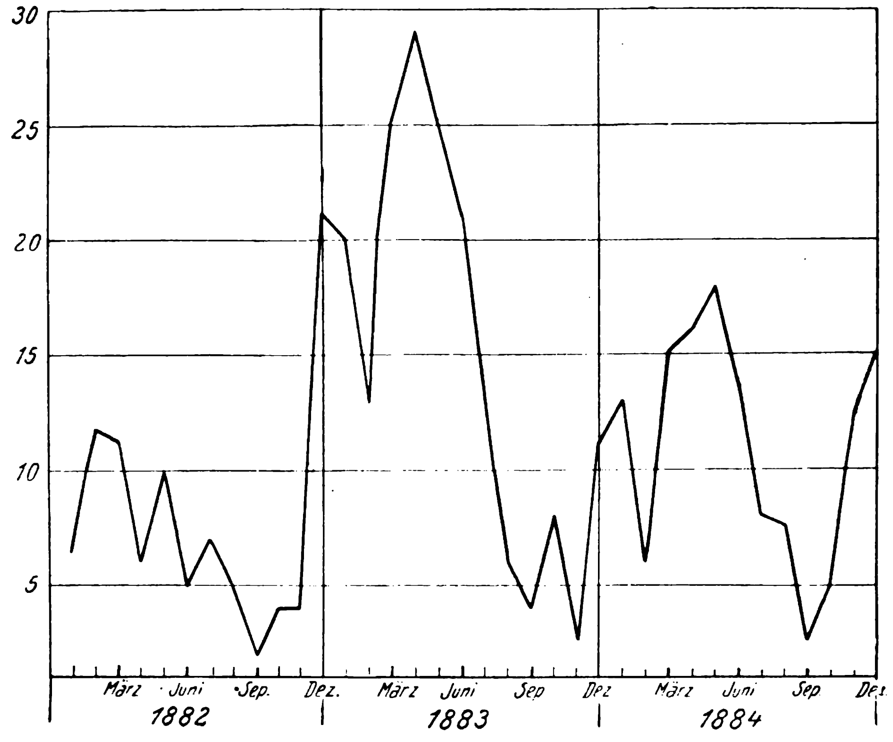
An Versuchen, einzelne die Witterung ausmachende Faktoren für den monatlichen Unterschied der Pneumonietodesfälle verantwortlich zu machen, hat es nicht gefehlt. So kommt Seibert (27) an Sammeluntersuchungen in New-York zu dem Schlusse, daß niedrige und absteigende Temperaturen, hoher und steigender Feuchtigkeitsgehalt der Luft und starker

Wind, einzeln oder zusammen, imstande sind, die Frequenz der Pneumonietodesfälle zu steigern. Insbesondere laufen die Temperaturkurven der Monatsdurchschnitte und die der monatlichen Pneumonietodesfälle entgegengesetzt, d. h. je kälter der Monat, um so höher sei die Pneumoniesterblichkeit. Eschbaum (8) findet durch Sammeluntersuchungen in Bonn 1865 bis 1879, daß Temperaturschwankungen sowohl als niedere Temperatur und höherer Feuchtigkeitsgehalt der Atmosphäre die Lungenentzündung in hohem Maße begünstigen. Dasselbe bestätigt Schramm (29) mit dem Zusatze, daß die Zahl der Lungenentzündungen auch bei nicht tiefen Temperaturen steigt, sofern sich nur Temperaturschwankungen vollziehen.

Wir möchten diesen Feststellungen nicht restlos zustimmen, sondern an der vorher geäußerten Meinung, daß die Summe der Witterungsfaktoren, die mangels eines faßbaren Gesamtausdruckes für diese schwer festzulegen ist, den Ausschlag gibt, festhalten. In Dänemark, wo bereits seit Jahren die Anzeigepflicht für Pneumonietodesfälle besteht und wo man demzufolge annehmen kann, daß die Verhältnisse zwischen Zahl der Pneumonietodesfälle und Jahreszeit besser zum Ausdruck kommen, finden wir ganz ähnliche Verhältnisse. Die folgende Kurve V zeigt uns die Pneumoniesterblichkeit unter den Erwachsenen in Schweden (Göteborg) auf die einzelnen Monate berechnet. (1)



Kurve V. **Monatliche Pneumonietodesfälle unter Erwachsenen in Göteborg,** auf 100000 Einwohner bezogen.



Das Bild ist im großen und ganzen dasselbe. Das Minimum liegt im August/September, das Maximum im März/April, wobei der Höhepunkt im April oft verschoben wird. Die jährlichen Winterfrühlingsteigerungen sind dabei oft so groß, daß man von »Pneumonieepidemien« sprechen könnte. Diese »Epidemien« machen sich gewöhnlich schon im November/Dezember durch einen früheren und rascheren Anstieg der Pneumoniesterblichkeit kenntlich. Das Jahr 1883 der Kurve V zeigt diese Erscheinung in deutlichem Maße. Die dänischen Statistiken gestatten ferner auch ein Auseinanderhalten der kruppösen von der Bronchopneumonie, wenn auch hier Ungenauigkeiten im Meldewesen und der Unterscheidung beider Formen durch die Ärzte das Bild nach der einen oder anderen Seite verschieben werden.

Unter Anrechnung auf Monate von 30 Tagen kamen in Dänemark im Jahresdurchschnitt 1913 bis 1917 von 1000 Erkrankungen jeder Art: (24)

Tabelle IX.

auf den	kruppöse Pneumonie	katarrhalische Pneumonie	auf den	kruppöse Pneumonie	katarrhalische Pneumonie
Januar . . .	97	129	Juli . . .	68	50
Februar . .	100	141	August . .	43	34
März. . . .	108	126	September .	45	40
April . . .	117	121	Oktober. .	61	54
Mai	118	93	November .	65	67
Juni. . . .	97	71	Dezember .	73	74

Den größeren Wintercharakter hätte demnach also zweifellos die katarrhalische Pneumonie, aber wir müssen uns klar machen, daß die Differentialdiagnose zwischen katarrhalischer Pneumonie und schwerer Bronchitis oft sehr schwer ist, sich deshalb wohl unter dieser Rubrik viele Bronchitiden verbergen werden.

Während es ohne Zweifel ist, daß die Witterung und mit ihr die Jahreszeit einen wesentlichen Einfluß auf die Entstehung und Verbreitung der Lungenentzündung ausüben, sind atmosphärische Einflüsse anderer Art, **Rauch und Ruß,** verantwortlich gemacht worden, ohne daß eine restlose Klärung dieser Frage bisher zu verzeichnen wäre. Vor nicht allzulanger Zeit spielte der Kampf zwischen Ascher (2), der behauptete, daß durch den industriellen Aufschwung Deutschlands nach dem Kriege von 1870 die akuten Lungenkrankheiten nicht tuberkulöser Art eine wesentliche Zunahme erfahren hätten, und der Flügge'schen Schule, welche diese Statistiken nicht anerkannte und in ihnen enthaltene Fehlerquellen aufzudecken suchte. (Ausführliche Zusammenstellung: Weyl's Handbuch der Hygiene II. Aufl., 2. Band, S. 25 ff.) Sicher ist, daß es gewagt erscheint, einen direkten Zusammenhang zwischen Rauchentwicklung und Zahl der Pneumonietodesfälle zu konstruieren. Wo in der Literatur dies getan wurde, ist vergessen worden, daß dort, wo beträchtliche Rauchentwicklung vorhanden ist, also in Industriegegenden, die Bevölkerung auch den anderen gesundheitlichen Schädigungen dichter Industriezentren mehr ausgesetzt ist. Das schädigende Moment bei dem Aufenthalt in rauchiger Luft ist ja

nicht das Festsetzen feinster Ruß- und Kohleteilchen in der Lunge (Grau) (12) — fast alle Menschen in den Städten haben ja eine mehr oder weniger starke Anthrakosis, ohne je Lungenentzündung gehabt zu haben — sondern das Einatmen der chemischen Bestandteile einer unvollkommenen Verbrennung; ein indirekter Zusammenhang zwischen Rauchentwicklung und Pneumonie ist nach seiner Meinung durchaus möglich. Es ist aber nichts davon bekannt, daß z. B. starke Raucher, die ja diese Gase täglich in gesteigertem Maße ihren Lungen zuführen, für die Lungenentzündung stärker anfällig wären. Eher ist zu verstehen, daß durch Einatmung solcher Gase — was wir gerade bei starken Rauchern beobachten können — Bronchitiden und höchstens vereinzelt Bronchopneumonien hervorgerufen werden können. Die einzige Ausnahme, bei welcher echte Pneumonien durch Einatmung von Staub und gasförmigen Stoffen entstehen können, finden wir bei den Thomasmehlarbeitern. Nach einer Aufzeichnung Ehrhardts (7) erkrankten in einer Thomasmehlfabrik 48 vH der Arbeiter innerhalb von 5 Monaten an Pneumonie, wobei auf 20 Erkrankungen 14 fibrinöse Pneumonien kamen. Daß der Staub dabei eine Rolle spielt, kann nicht bezweifelt werden. Da aber andere Staubarten dieselben Eigenschaften wie das Thomasmehl besitzen (feine und scharfe Partikelchen), die eine gleichartige Erkrankung nicht hervorrufen, müssen andere Ursachen mitwirken. Ehrhardt gibt dem Ätzkalk, der zu 30 bis 50 vH im Thomasmehl vorhanden ist, besondere Schuld. Die Frage der Entstehung der Lungenentzündung von diesem Standpunkt aus zu erklären, erscheint jedoch nach wie vor zweifelhaft.

Es gibt Gegenden und Orte, die durch ihre geringe oder hohe Pneumoniesterblichkeit aus dem Rahmen ihrer Umgebung herausfallen, ohne daß sie wesentlich verschiedene Witterungsfaktoren oder sonstige Besonderheiten zeigen, und bei denen eine stichhaltige Erklärung zu finden äußerst schwer, wenn nicht gar unmöglich ist

Suchen wir einen Zusammenhang zwischen der geographischen Lage eines Ortes oder Landes und der Zahl der jährlichen Pneumonietodesfälle herzustellen, so finden wir, daß wir weder den Süden noch den Norden für eine erhöhte Pneumoniesterblichkeit seiner Bevölkerung verantwortlich zu machen vermögen, daß also mit anderen Worten das Klima als Ganzes die Zahl der Pneumonietodesfälle nicht wesentlich beeinflussen kann, was für die besprochene Theorie, daß nur einzelne klimatische Faktoren, die dabei noch unter gewissen Bedingungen auf den Körper wirken müssen, an einer erhöhten Pneumoniesterblichkeit Schuld tragen, durchaus sprechen würde. In der folgenden Tabelle X (28) sind einige europäische Staaten in Vergleich gestellt. Es starben an kruppöser Pneumonie von 10000 der mittleren Bevölkerung in

	Deutschland	Italien	Schweden	Norwegen	Spanien	Portugal	England u. Wales	Schottland
1913	—	9,4	9,4	6,9	6,8	6,6	5,4	11,7
1914	11,4	9,1	8,8	6,6	6,5	5,5	5,8	12,0
1915	12,3	8,9	10,8	6,8	6,0	—	7,2	15,4
1916	12,9	9,8	8,5	7,4	—	—	—	—

Norwegen mit seinem rauhen Klima hat also eine geringere Pneumoniemortalität als das sonnige Italien, England mit naßkalten und nebligem Wetter verzeichnet weniger Pneumonietodesfälle als Spanien. Ja sogar in den nördlichsten Gegenden Europas, so auf Island und in Petersburg, finden wir mitunter eine mäßige Frequenz der Lungenentzündung; jedenfalls tritt sie dort nicht häufiger als in vielen südlicheren Punkten desselben Erdteils auf, während aus südlichen Gebieten (Italien, Rumänien, Türkei, Griechenland) Berichte über sehr häufiges Auftreten der Krankheit vorliegen. In Ländern mit annähernd gleichen klimatischen Verhältnissen finden wir anderseits die entgegengesetzten Verhältnisse in der Sterblichkeit der Lungenentzündung. Schottland hat über doppelt so viel Todesfälle an Pneumonie zu verzeichnen als England und Wales, Gegensätze, die auch Deutschland und Österreich zeigen. Zum Beweis, daß das nicht erst in jüngster Zeit eingetreten ist, sei eine ältere Statistik angeführt, welche zeigt, daß Österreich über doppelt so viel Pneumonietodesfälle zu verzeichnen hat als Preußen. Es starben an Lungenentzündung auf 1 Mill. Einwohner:

Tabelle XI.

Jahr	Preußen	Österreich
1885—90	1512	3075
1891—95	1618	3506
1896—00	1589	3277

oder:

Es starben an Pneumonie von 100000 Einwohern:

in Deutschland		in Österreich	
1892—1901	138	1891—1900	228

Auch in außereuropäischen Ländern tritt die Pneumonie ohne Beziehung zur geographischen Lage und somit zum Klima auf: In New Orleans (Südamerika) starben 1900 bis 1903 auf 10000 Einwohner 15,4, in der Kapkolonie 1899 10,4 weiße und 29,9 farbige Einwohner, in Buenos-Aires 1905 19,8, in Santiago 51,0, in den Städten Unterägyptens 12,0, denen Oberägyptens 9,1 Menschen an Lungenentzündung. Wenn auch selbstverständlich ist, daß diese Zahlen mangels der Einheitlichkeit in der Führung von Statistiken nur Anhaltspunkte sein können, so geht doch aus ihnen hervor, daß die Pneumonie unabhängig vom Klima der Länder auftritt, daß sie aber durch verschiedene Faktoren in der Stärke ihres Auftretens wesentlich beeinflußt werden muß.

Auch innerhalb des Deutschen Reiches finden wir große Verschiedenheit bei der Verteilung der Pneumonietodesfälle in den einzelnen Bundesstaaten, die wir, trotzdem die Feststellung der Todesursachen doch überall gleichmäßig gehandhabt wird, nicht ohne weiteres erklären können.

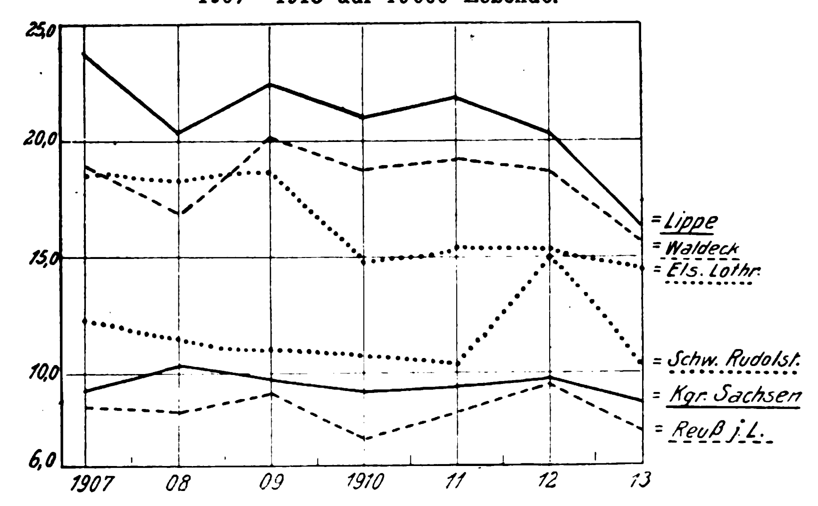
Es starben, wenn wir die Verhältniszahlen auf je 10000 Einwohner berechnen, an Pneumonie (21):

Tabelle XII.

in	1907	1908	1909	1910	1911	1912	1913
Preußen.	15,01	15,85	14,44	12,91	13,7	13,5	12,1
Lippe.	24,05	20,61	22,92	21,5	22,1	20,8	16,1
Waldeck	19,33	17,24	20,55	19,0	19,2	18,8	16,2
Elsaß-Lothringen	18,86	18,17	18,77	14,73	15,4	15,2	14,6
Schwarzburg-Rudolstadt . .	12,47	11,65	11,04	10,9	10,6	15,0	10,2
Königreich Sachsen	9,65	10,51	10,02	9,14	9,5	9,9	8,9
Reuß j. L..	8,89	8,96	9,97	7,6	8,8	9,9	7,7
Reuß ä. L..	11,36	6,41	7,21	8,5	9,9	9,6	9,3

Vergleichen wir die Zahlen dieser Staaten, welche unter den deutschen Bundesstaaten die Extreme darstellen, miteinander und stellen wir sie in Kurve VI graphisch dar, so ergibt sich, wenn wir die Verhältnisse in Preußen, wie sie die Kurve II zeigt, als Vergleichswert annehmen, einmal, daß die Pneumonie in allen Staaten im Abnehmen begriffen ist, so daß mit einer wirklichen Verminderung gerechnet werden kann. Der Erfolg dürfte jedoch, zumal die Abnahme in den meisten Staaten nur eine geringe ist, ein therapeutischer sein, indem sich das Verhältnis der Sterbefälle zu den Erkrankungen gebessert hat. Diese Abnahme der Pneumoniesterblichkeit geht aber, wie es bei den einheitlichem Bekämpfungsmaßnahmen eigentlich zu erwarten gewesen wäre, nicht in allen Staaten gleichmäßig vor sich, vielmehr zeigen die mit der höchsten Pneumoniesterblichkeit belasteten Bundesstaaten (Lippe, Waldeck, Elsaß-Lothringen) eine stärkere Abnahme derselben als die mit der geringsten Pneumoniesterblichkeit (Schwarzburg-Rudolstadt, Kgr. Sachsen und beide Fürstentümer Reuß).

Kurve VI. Pneumoniesterblichkeit in einigen deutschen Bundesstaaten 1907—1913 auf 10000 Lebende.



Es sank die Sterblichkeit an Lungenentzündung im Zeitraum von 1907 zu 1913 auf 10000 Einwohner berechnet:

Tabelle XIII.

in	um	in	nur um
Lippe	7,95	Schwarzburg-Rudolstadt .	2,27
Waldeck	3,13	Sachsen	0,75
Elsaß-Lothringen . . .	4,26	Reuß j. L.	1,19

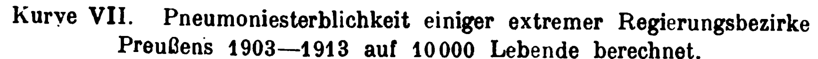
Der Rückgang der Pneumoniesterblichkeit in den drei höchstbelasteten Bundesstaaten des Deutschen Reiches ist also um ein mehrfaches größer als der entsprechende in den drei Staaten mit niedrigsten Pneumonieverlusten. Zum andern aber zeigen uns die Kurven, auch wenn wir den eben gesagten Vorgang außer acht lassen, den erheblichen Unterschied der Sterblichkeit an Lungenentzündung in den einzelnen Staaten des Deutschen Reiches. Waldeck (mit 16,2 im Jahre 1913) übertrifft die Pneumoniesterblichkeit Sachsens (mit 8,9) fast um das Doppelte. Für solche großen Unterschiede können beim besten Willen weder Witterungseinflüsse noch das Überwiegen der Industrie, gleichgültig ob mit Braunkohlen- oder Steinkohlenfeuerung (Ascher), allein verantwortlich gemacht werden.

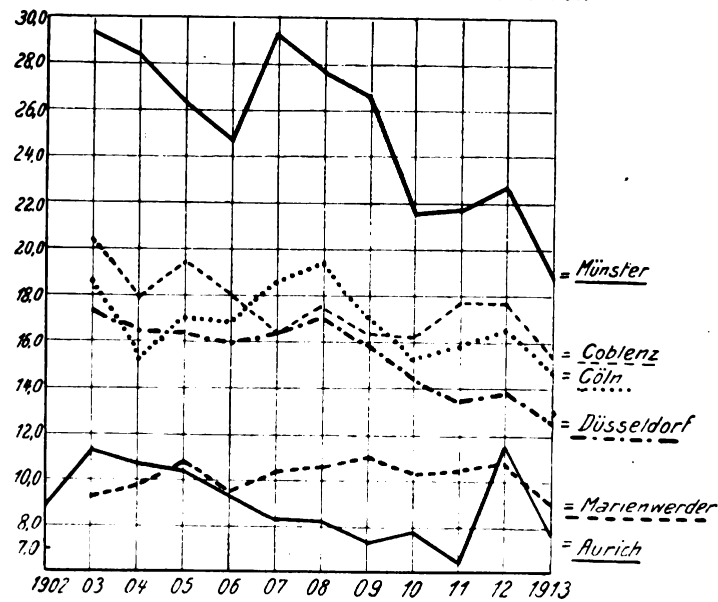
Man könnte gegen die Richtigkeit dieser merkwürdigen Unterschiede einwenden, daß hier, weil es sich um kleinere Bundesstaaten mit geringeren Einwohnerzahlen handelt, Zufälligkeiten eine erhebliche Rolle spielen. Das außergewöhnliche Auftreten einer Reihe von Pneumoniefällen in einem Staate von geringer Einwohnerzahl könnte die Verhältniszahl auf 10000 Lebende stärker ansteigen lassen als in einem größeren Staate. Aber auch wenn wir mit einem solchen Faktor rechnen, können die Unterschiede in den Verhältniszahlen nicht so groß sein wie sie die vorstehende Tabelle dartut, zumal es sich um eine längere Beobachtungsdauer handelt.

Das, was wir für die Bundesstaaten auf die Zeit von 1907 bis 1913 berechnen konnten, ist für die einzelnen Regierungsbezirke Preußens ebenfalls nachzuweisen. Die Kurve VII und Tabelle XIV geben uns ein übersichtliches Vergleichsbild einiger preußischer Regierungsbezirke mit hoher und niedriger Pneumoniesterblichkeit im Zeitraum der Jahre 1903 bis 1913 und als Vergleich einen Bezirk mittlerer Pneumoniesterblichkeit. (Magdeburg) auf 10000 Einwohner berechnet:

Tabelle XIV.

Reg.-Bezirk	1903	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	Diff.-zahlen 1903/13
Magdeburg .	14,01	15,27	14,31	14,13	14,40	14,91	14,56	13,89	14,75	13,5	12,53	1,48
Münster . .	29,17	28,18	26,21	24,76	29,14	27,76	26,72	21,66	21,91	22,9	18,89	10,28
Coblenz . .	20,48	17,75	19,52	17,98	16,44	17,60	16,38	16,05	17,68	17,7	15,25	5,23
Cöln . . .	18,45	15,42	17,21	16,97	18,41	19,37	16,92	15,04	15,83	16,6	15,04	3,41
Düsseldorf .	17,69	16,56	17,11	16,03	15,56	17,30	16,15	14,21	14,54	13,3	11,97	5,72
Oppeln . .	19,19	19,64	20,50	19,82	20,11	20,84	18,76	18,29	19,15	17,1	16,79	2,40
Aurich . . .	11,38	10,83	10,46	9,09	8,34	8,14	7,57	7,88	7,27	11,5	7,85	3,53
Marienwerder	9,21	9,60	10,81	9,38	10,12	10,17	11,03	10 19	10,22	10,9	8,76	0,45
Gumbinnen .	9,32	9,84	9,37	7,83	9,27	7,62	10,03	7,87	9,77	9,4	8,69	0,63


Kurve VII. Pneumoniesterblichkeit einiger extremer Regierungsbezirke Preußens 1903—1913 auf 10000 Lebende berechnet.



Kurve und Tabelle lehren uns folgendes: Auch in den einzelnen preußischen Regierungsbezirken ist fast ausnahmslos eine allgemeine Abnahme der Pneumoniesterblichkeit zu verzeichnen, und auch hier sehen wir, wie vorhin bei den einzelnen Bundesstaaten, daß die Abnahme in den Bezirken mit hoher Pneumoniesterblichkeit eine wesentlich größere ist als in denjenigen mit der niedrigsten Mortalität der Krankheit. In der letzten Spalte der vorstehenden Tabelle sind die Differenzzahlen der Abnahme der Pneumoniesterblichkeit innerhalb des Jahrzehnts 1903 bis 1913 angegeben. In Münster sank im Zeitraum 1903/1913 die Pneumoniesterblichkeit um 10,28, in Düsseldorf um 5,72, in Coblenz um 5,23, dagegen in Aurich nur um 1,53, Gumbinnen 0,63 und Marienwerder 0,45. Die Abnahme Münsters gegen die von Marienwerder war also fast 23mal so groß. Aus dem Rahmen der Regierungsbezirke Preußens fallen zwei mit besonders großem Gegensatz in der Höhe ihrer Pneumoniesterblichkeit heraus: Münster und Aurich. Ersterer zeigt eine übermäßig hohe, der letztere eine besonders niedrige Sterblichkeit an Lungenentzündung. Aus der Tabelle XIV ist ersichtlich, daß Münster im Jahre 1904 z. B. eine 2,6fache, 1908 eine 3,5fache und 1913 noch eine 2,4fache Sterblichkeit an Lungenentzündung im Vergleich zum Regierungsbezirk Aurich hatte.

Einen umfassenden Grund für die hohe Pneumoniesterblichkeit des Regierungsbezirks Münster hat man auch noch nicht angeben können. Gottstein (11) bringt sie mit der merkwürdigen Altersbesetzung Münsters und Westfalens überhaupt zusammen. Es kamen im Jahre 1912 Lebende auf 1000 aller Altersklassen:

Alter	Preußen	Münster	Westfalen
0—1	25,3	34,8	31,7
1—15	319,3	373,1	363,7
15—30	211,7	256,8	262,8
30—60	318,8	282,7	289,5
60—70	49,9	34,6	35,1
über 70	27,7	18,5	17,9

Das Säuglings- und Kleinkindesalter des Regierungsbezirkes Münster und Westfalens überhaupt ist also wesentlich stärker besetzt als in Preußen und anderen Bundesstaaten, folglich ist in Münster die Säuglingssterblichkeit größer, welche wiederum das Emporschnellen der Pneumonietodesfälle bedingt. Gottstein sagt aber gleichzeitig, daß diese Tatsache allein nicht genügt, um die hohe Pneumoniesterblichkeit Münsters zu erklären, daß also noch andere Faktoren mitwirken müssen. Welcher Art sie freilich sind, ist bisher nicht bekannt. Dieselbe Ansicht, welche ohne Zweifel viel für sich hat, spricht Hatziwassiliu (13) aus. Er weist nach, daß die Bezirke Preußens mit hoher Pneumoniesterblichkeit eine stärkere Altersbesetzung der Säuglings- und Kleinkindesjahre haben als die mit niederen Sterbeziffern dieser Erkrankung. Die folgende, seiner Arbeit entnommene Tabelle aus dem Jahre 1910 erläutert dies:

Regierungsbezirk	Pneumonie-todesfälle auf 10000 Lebende	Altersbesetzung 0—1 Jahr
Münster	21,66	36,46
Oppeln	18,29	33,5
Coblenz	16,05	27,8
Düsseldorf	14,21	31,6
Köslin	9,22	27,4
Aurich	7,88	28,2
Gumbinnen	7,87	26,07

Ob die **Rasse** in der Stärke des Pneumonieauftretens eine Rolle spielt, ist schwer zu sagen. Tatsache ist, daß die Neger in hohem Grade der Krankheit unterworfen sind, und zwar nicht nur, wenn sie aus tropischen Gegenden in kältere Regionen versetzt werden. Berichte über starkes Auftreten der Pneumonie unter den Eingeborenen von Indien, Ägypten, Senegambien, Brasilien, von den Antillen und aus dem Sudan belegen das Gesagte. In wie weit dabei eine angeborene oder erworbene Disposition der Rasse oder traurige hygienische Verhältnisse eine Rolle spielen, ist unentschieden. Wir glauben eher, daß auch hier die wechselnden Witterungsfaktoren, insbesondere das sorglose Verhalten der Eingeborenen den tropischen Klimaverhältnissen (Tropennächte) gegenüber, die Hauptrolle spielen.

Im allgemeinen ist die Sterblichkeit der europäischen Truppen in Indien wesentlich größer als die der eingeborenen Soldaten. Sie betrug im Zeitraum 1895 bis 1901 bei den ersteren 16,37 vH, bei den letzteren dagegen nur 11,23 vH. Das umgekehrte Verhalten aber zeigt neben der Malaria und dem Rückfallfieber die Pneumoniemortalität. Von 1000 europäischen Soldaten starben an dieser Krankheit 0,75, von derselben Zahl eingeborener Soldaten dagegen 2,87, das ist die fast vierfache Zahl.

Auffallend gering ist die Pneumoniesterblichkeit der Juden. Körösy (zit. nach 23) hat für die Stadt Budapest im Zeitraum 1896 bis 1900 die Sterblichkeit der verschiedenen Religionsbekenntnisse berechnet. Es starben von je 10000 Katholiken 28,7, von Calvinisten 21,3 und von den Juden nur 11,7 an Pneumonie. Aber auch in bezug auf die anderen Infektionskrankheiten sind die Juden weit weniger an der Sterbeziffer beteiligt, wie überhaupt ihre allgemeine Sterblichkeit unter der der anderen Rassen sehr stark zurückbleibt, was die folgende Tabelle deutlich zeigt. 1896 bis 1900 starben jährlich von 1000 Lebenden in Budapest:.

Alter	Katholiken	Lutheraner	Calvin.	Juden
0—5 Jahre	160	145	135	76
5—10 „	17	15	16	9
10—30 „	11	10	10	6
30—50 „	21	22	18	11

Der Grund hierfür dürfte wohl in der weit besseren wirtschaftlichen Lage der Juden, vielleicht auch in ihrer Mäßigkeit in bezug auf Alkoholgenuß zu suchen sein. Ferner erklärt sich die stark herabgesetzte Pneumoniesterblichkeit dieses fast nur handeltreibenden Volksstammes dadurch, daß er an der Ausübung schwerer körperlicher Arbeit, die Wind und Wetter nicht scheuen darf, fast gar nicht beteiligt ist.

Ziehen wir aus den vorliegenden Betrachtungen Schlüsse, so ergibt sich einmal, daß es an der Zeit ist, der Pneumonie mehr Beachtung zu schenken als es bisher geschehen ist, weil sie als Todesursache des Volkes große Bedeutung besitzt. Eine wirksame Bekämpfung der Krankheit ist aber nur möglich, wenn wir eine bessere Erkenntnis ihrer Genese gewonnen haben, zu was uns genauere statistische Unterlagen als die bisher zur Verfügung stehenden verhelfen können. Es muß daher dringend gefordert werden, daß, wenn eine obligatorische Meldepflicht der Pneumonie nicht durchführbar ist, auf den Sterbekarten die drei Hauptformen derselben (kruppöse, hypostatische und Broncho-Pneumonien) auseinandergehalten werden, um ein genaues Bild der Altersverteilung zu erhalten; die sekundären Lungenentzündungen sind ferner mit zu verzeichnen, um alle Fälle zu erfassen, was bisher nicht geschehen ist.

Soweit Folgerungen aus dem mangelhaften statistischen Material möglich sind, ergibt sich zum anderen, daß eine größere Disposition des männlichen Geschlechts für die Krankheit nicht besteht und daß die vor dem Kriege in bezug auf die Pneumonie günstigere Stellung der Stadtbewohner denen des Landes gegenüber durch die Einflüsse der Kriegserscheinungen sich in das Gegenteil verwandelt hat. Es scheint ferner so, als ob die Frauen, seit sie infolge der veränderten Zeitverhältnisse mehr und mehr in das Berufsleben gedrängt wurden, was besonders während und nach dem Kriege der Fall war, mehr als bisher von der Pneumonie heimgesucht würden, eine Erscheinung, die weitgehendste Beachtung in den nächsten Jahren verdient. Dadurch wäre die bekannte Auffassung, daß die Pneumonie zu den Berufskrankheiten gehört, bei denen die Witterung und sonstige Berufsschäden eine große Rolle spielen, wesentlich gestützt.

Die Tatsache, daß die Lungenentzündung in einigen Bundesstaaten und Regierungsbezirken des Deutschen Reiches regelmäßig in so unterschiedlicher Stärke auftritt, ist erschöpfend nicht geklärt und muß weiter erforscht werden.

Literaturverzeichnis.

1. Almquist, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 5.
2. Ascher, D. Vierteljahrschr. f. öffentl. Gesundheitspflege 1910, Heft 1. — Handwörterbuch d. sozial. Hyg., Leipzig 1912.
3. Beitr. zur Statistik der Stadt Halle, Heft 18.
4. Dürck, Arch. f. klin. Medizin, Bd. 58.
5. Das Gesundheitswesen des preuß. Staates.
6. Das Deutsche Reich in gesundh. und demogr. Beziehung.
7. Ehrhardt, Festschr. zur 50jähr. Jubelfeier des Ver. pfälz. Ärzte, 1889.
8. Eschbaum, Beiträge zur Stat. einzelner akut entz. und Infektionskrankheiten, Bonn 1850.
9. Fischl, Zeitschr. f. Heilkunde, Bd. 18, Heft 4.
10. Fischer, Grundriß der soz. Hygiene.
11. Gottstein, Zeitschr. für Säuglingsfürsorge, 1919, Heft 11 und 12.
12. Grau, Med. Klinik 1910, Heft 12.
13. Hatziwassiliu, D. Med. Wochenschr., 1920, Heft 2.
14. Gebecke, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 68, S. 105.
15. Hirsch, Handbuch der histor.-geogr. Pathologie.
16. Krankheits- und Sterblichkeitsverhältnisse in der Ortskrankenkasse für Leipzig und Umgebung. Bearb. Kaiserl. stat. Amt Berlin.
17. Statistik der Leipz. Ortskrankenkasse für 1921.
17a). Körösi, Die Sterblichkeit der Hauptstadt Budapest 1896 bis 1900. Berlin 1904.
18. Krehl, Path. Physiologie, 1921.
19. Lode, Arch. f. Hygiene, Bd. 28.
20. Med. statist. Mitteil. f. Preußen.
21. Med. statist. Mitteil. des Reichsgesundheitsamtes.
22. Mediz.-Berichte für Württemberg, 1899 bis 1902.
23. Prinzing, Handbuch der Med.-Statistik.
24. Prinzing, D. Med. Wochenschr., 1922, Heft 17.
25. Realenzyklopädie von Eulenburg.
26. Rosenfeld, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 53, S. 195.
27. Seibert, Berl. klin. Wochenschr., 1886, S. 269.
28. Stat. Jahrbücher f. d. Deutsche Reich.
29. Schramm, Bayer. ärztl. Intellig.-Blatt, 1876, S. 203.
30. Schade, M. Med. Wochenschr., 1919, Heft 36.
31. Veröff. des Reichsgesundheitsamtes, 1921, Heft 35.
32. Volkswohlfahrt 1922, Heft 24; 1923 Heft 3.
33. Westergaard, Die Lehre von der Mortalität und Morbidität. 2. Auflage.

Über bactericide Leukozytenstoffe.

Von

Dr. med. vet. **Adolf Haußmann.**

(Aus dem Tierhygienischen Institut der Universität München. Vorstand: Prof. Dr. Karl Süpfle.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 4. August 1924.)

In einer Reihe sehr sorgfältiger Versuche hat kürzlich Kurt Blum[1]) untersucht, wie die Wirkung der Leukine in vitro beeinflußt wird, wenn den Gemischen von Bakterien und Leukocytenstoffen verschiedene andere Medien zugesetzt werden. Die schon von früheren Autoren beobachtete Tatsache, daß die Leukinwirkung durch die Anwesenheit aktiven und inaktiven Serums geschwächt wird, konnte Blum bestätigen und unsere Kenntnisse über die Hemmung der Bactericidie nach verschiedenen Richtungen hin erweitern. Im Rahmen dieser Versuche wurde ein bemerkenswertes Ergebnis erzielt: es zeigte sich nämlich, daß abgetötete Leukozyten ein unwirksames Serum mehr oder weniger bacterizid machen können.

Dieser Befund, den Blum aus äußeren Gründen nicht weiter verfolgen konnte und den er daher lediglich registrieren wollte, ruft die Erinnerung daran wach, daß ähnliche Beobachtungen vor einiger Zeit in der Literatur niedergelegt wurden, ohne daß eine endgültige Klärung herbeigeführt worden wäre. Schon 1909 hatte E. Weil[2]) Meerschweinchenversuche mitgeteilt, bei denen er in vitro Heubazillen weder durch Leukocyten (gefrier)-extrakt allein, noch durch Serum allein abtöten konnte, wohl aber durch die Kombination von Serum und Leukozytenextrakt. C. Kling[3]) beobachtete 1910 im Laboratorium von A. Petterson, daß inaktiviertes Kaninchenserum seine durch das Inaktivieren aufgehobene bacterizide Kraft gegenüber Heubazillen wieder erlangt, wenn kleine Mengen Leukozyten(gefrier)extraktes hinzugesetzt werden.

1) Kurt Blum, Beiträge zur Kenntnis der Leukine. Arch. f. Hygiene Bd. 91, S. 373.

2) Edmund Weil, Über den Einfluß der Leukozyten auf die Aktivität des Blutserums. Archiv f. Hygiene Bd. 70, S. 173.

3) Karl A. Kling, Untersuchungen über die bakterientötenden Eigenschaften der weißen Blutkörperchen. Zeitschr. f. Immun.-Forschg. Orig.-Bd. VII

Nachdem ganz unabhängig von diesen Studien K. Blum ebenfalls gesehen hatte, daß ein inaktives Serum unter gewissen Versuchsbedingungen durch abgetötete Leukozyten bactericid werden kann, erschien es von Interesse, Untersuchungen in dieser Richtung anzustellen. Steht doch die Frage, was für Leukozytenstoffe hierbei ein inaktives Serum bactericid machen, im Zusammenhang mit dem weiteren Problem, ob die »Leukine« die einzigen bactericiden Stoffe sind, die von den Leukozyten produziert werden können, ob sie identisch sind mit den aus zerfallenden Leukozyten extrahierbaren Stoffen, oder ob es — einer wiederholt ausgesprochenen Auffassung entsprechend — neben den thermostabilen Leukinen noch andere, etwa thermolabile Stoffe gibt, die ebenfalls den Leukozyten entstammen.

Auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Süpfle, dem ich für seine Unterstützung ergebenst danke, habe ich versucht, zur Klärung dieser Fragen durch eigene Versuche beizutragen.

Methodik.

Ich arbeitete mit Kaninchenleukozyten. Es wurden kräftige, 3,5 bis 4 kg schwere Kaninchen benutzt, die am Tage vor der Entnahme von Blut oder von Leukozyten kein Futter erhielten. Zur Gewinnung von Leukozyten injizierte ich den Tieren nach Rasieren und Desinfizieren der Bauchdecke intraperitoneal 200 ccm steriler körperwarmer Fleischwasserbouillon mit 3% Peptonzusatz. Nach 6 bis 7 Stunden wurde das inzwischen entstandene leukozytenhaltige Exsudat aus der Bauchhöhle durch Punktion mittels Troikarts abgelassen und in Zentrifugenröhrchen mit gleichen Teilen steriler, körperwarmer 0,8% Natriumzitratlösung versetzt und gemischt. Es konnten gewöhnlich etwa 100 bis 120 ccm des leukozytenhaltigen, stark getrübten viskösen Peritonealexsudates gewonnen werden; zur rascheren Entleerung war öfters Kneten und Massieren der Bauchdecken nötig.

Dem in Natriumzitratlösung aufgefangenen Exsudat wurde nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur noch soviel sterile 0,85% Kochsalzlösung zugegeben, bis die korrespondierenden Zentrifugenröhrchen auf gleiches Gewicht gebracht waren; das Gemisch wurde bei 700 bis 800 Touren in der Minute bis zur fast völligen Klärung etwa 10 bis 15 Minuten lang zentrifugiert. Die als Bodensatz erhaltenen Leukozyten wurden nach Abgießen der überstehenden Flüssigkeit zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen und stellten dann als dichte Suspension das Ausgangsmaterial für die Versuche dar.

Zur Serumgewinnung wurde das aus der Carotis unter aseptischen Kautelen entnommene Blut in sterilen flachen Fläschchen (mit zwei gekreuzten Glasstäben) aufgefangen, um bei horizontaler Lage derselben zu erstarren. Nachdem das Serum (bei vertikaler Stellung der Fläschchen) im Eisschrank abgeschieden war, wurde es abgegossen und entweder in frischem Zustande als aktives Serum (a. S.) oder nach 1stündiger Erwärmung im Wasserbad von 56° als inaktives Serum (i. a. S.) verwendet.

Die Prüfung, ob die zubereiteten Leukozytenextrakte und Flüssigkeiten eine bactericide Wirkung besaßen, geschah folgendermaßen: Eine Öse des Belages frischer, 16 bis 20stündiger Agarreinkulturen wurde nach sorgfältiger Verreibung zunächst in 10 ccm Bouillonkochsalzlösung (90 Teile 0,85% Kochsalzlösung, 10 Teile gewöhnliche Bouillon) aufgeschwemmt. 1 Tropfen dieser Bakteriensuspension bzw. 1 Tropfen einer durch Vorversuche als geeignet ausprobierten Verdünnung wurde sodann allen Röhrchen einer Versuchsreihe zugefügt; in jeweils 1,0 ccm der zu prüfenden Flüssigkeit wurden hierdurch etwa 3000 bis 6000, gelegentlich auch 10000 Keime eingesät. Nach gründlichem Mischen wurde sofort nach der Einsaat die Keimzahl dadurch bestimmt, daß 14,9 mg mit einer Platinöse auf vorgetrocknete Agarplatten ausgestrichen wurden;

nach Bebrütung bei passender Temperatur schloß ich die Zählung der Kolonien an. Während die Versuchsröhrchen nun im Wasserbad bei 38° gehalten wurden, verfolgte ich die Zunahme oder Abnahme der eingesäten Bakterienmenge durch wiederholte Ermittelung der Keimzahl nach gemessenen Zeiten.

Das zur Herstellung der Kochsalzlösung und Natriumzitratlösung benutzte destillierte Wasser war stets von mir aus Glas in Glas redestilliert worden.

Versuchsergebnisse.

Zunächst mußte festgestellt werden, ob der von K. Blum mitgeteilte Befund regelmäßig erhoben werden kann. Blum tötete gewaschene Leukozyten eine Stunde bei 65° und digerierte sie dann mit der sechsfachen Menge i. a. Serums ½ Stunde bei 38°; wurde das Gemisch von Serum und Leukozyten nun durch Zentrifugieren von den Leukozyten befreit, so erwies sich das abgegossene Serum bactericid für Typhusbazillen.

Ich habe die von Blum gewählte Versuchsanordnung wiederholt geprüft und mich davon überzeugt, daß seine Beobachtung richtig ist. Bei jedem Versuch habe ich auch Leukine nach der Vorschrift von R. Schneider aus einer Portion der zu den Versuchen bestimmten Leukozyten gewonnen und jedesmal wirksame Digeste erhalten. Auch dann, wenn man die von K. Blum benutzten Versuchsbedingungen etwas modifiziert, kann man ein unwirksames Serum durch Digerieren mit abgetöteten Leukozyten bactericid machen. So war es ausreichend, die Leukozyten bei 56° zu erhitzen, statt bei 65°. Ebenso waren andere Abtötungsarten wirksam, z. B. mehrtägige Aufbewahrung der in Kochsalzlösung aufgeschwemmten Leukozyten bei 4° oder bei 37°; nachdem durch mikroskopische Beobachtung der eingetretene Tod der Leukozyten erkannt worden war, wurde die Leukozytenaufschwemmung zu verschiedenen Mengen i. a. Kaninchenserums zugesetzt; nach ½stündiger Digerierung bei 38° wurde das zentrifugierte Serum auf seine Bactericidie geprüft und bactericid befunden. Ein Versuchsbeispiel dieser Art bringt Tab. I.

Nachdem es sichergestellt war, daß abgetötete Leukozyten ein inaktives Serum bactericid machen können, entstand die Frage, ob es erforderlich ist, die abgetöteten Leukozyten mit Serum zu digerieren, oder ob ein Gemisch von toten Leukozyten und Kochsalzlösung ebenfalls bactericide Wirkungen entfaltet. Die entsprechend eingerichteten Versuche lehrten sehr bald, daß eine Digerierung unnötig ist.

Tabelle I.

Gewaschene Leukozyten werden in 3 Portionen geteilt:

1. 0,5 ccm werden mit 5 ccm 5% Serumkochsalzlösung ½ Stunde bei 38° digeriert; durch Zentrifugieren wird „leukinhaltiges Digest" gewonnen.
2. 0,5 ccm aufgeschwemmt in 5 ccm Kochsalzlösung werden 1 Stunde bei 56° erhitzt und nach Zentrifugieren mit 2,0 ccm i. a. Serum ½ Stunde bei 38° digeriert; durch Zentrifugieren wird „i. a. Serum mit Leukozytenextrakt 56°" gewonnen.
3. 0,5 ccm in 5 ccm Kochsalzlösung werden nach 2½tägiger Einwirkung der Eisschranktemperatur mit 2,0 ccm i. a. Serum ½ Stunde bei 38° digeriert; durch Zentrifugieren wird „i. a. Serum mit Leukozytenextrakt 4°" gewonnen.

Je 1 ccm dieser drei Flüssigkeiten sowie zur Kontrolle die zugehörigen Extraktionsflüssigkeiten ohne Leukozytenstoffe dienen zum bakteriziden Versuch.

Einsaat: Typhusbazillen.

Datum des Versuches: 24. III. 1924.

Art der zu prüfenden Flüssigkeit	Kolonienzahl				
	Sofort	nach 3 Std.	nach 7 Std.	nach 24 Std.	nach 48 Std.
Leukinhaltiges Digest	36	12	3	0	0
5% Serumkochsalzlösung	38	67	69	∞	∞
i. a. Serum mit Leukozytenextrakt 56°	21	46	28	0	0
i. a. Serum	31	56	260	∞	∞
i. a. Serum mit Leukozytenextrakt 4°	325	160	34	0	0
i. a. Serum	300	2000	∞	∞	∞

Tabelle II.

Gewaschene Leukozyten werden in mehrere Portionen geteilt:

1. Ein Teil dient zur Gewinnung von „leukinhaltigem Digest" (vgl. Tab. I, 1).

2. Ein anderer Teil wird — in der zehnfachen Menge Kochsalzlösung aufgeschwemmt — durch 1½tägige Einwirkung von 37° abgetötet; von dem Bodensatz werden 0,75 ccm Leukozyten mit 1,0 ccm i. a. Serum vermischt; ebenso 0,25 ccm Leukozyten und 1,0 ccm i. a. Serum; nach ½stündiger Digerierung bei 38° werden durch Zentrifugieren bei 3000 Touren gewonnen „i. a. Serum mit viel Leukozytenextrakt 37°" (4), bzw. „i. a. Serum mit wenig Leukozytenextrakt 37°" (5).

3. 0,2 ccm der nach Nr. 2 abgetöteten Leukozyten werden mit 0,8 ccm Kochsalzlösung vermischt und ohne Zentrifugieren in den Versuch gestellt = „Kochsalzlösung mit abgetöteten Leukozyten" (7); analog werden 0,2 ccm Leukozyten (bei 37° abgetötet) mit 0,8 ccm i. a. Serum vermischt = „i. a. Serum mit abgetöteten Leukozyten" (8).

4. 2,5 ccm einer durch 1½tägige Einwirkung von 37° abgetöteten Aufschwemmung von Leukozyten (in der zehnfachen Menge Kochsalzlösung) werden scharf zentrifugiert; der Abguß dient zum bakteriziden Versuch = „Kochsalzlösung mit Leukozytenextrakt 37°" (9).

Nr. 1 bzw. Nr. 9 werden 1 Stunde bei 60° inaktiviert und als Nr. 2 bzw. Nr. 10 in den Versuch gestellt.

In je 1 ccm der zu prüfenden Flüssigkeiten werden Typhusbazillen eingesät.

Datum des Versuches: 4. IV. 1924.

Nr.	Art der zu prüfenden Flüssigkeit	Kolonienzahl			
		sofort	nach 3 Std.	nach 7 Std.	nach 24 Std.
1	leukinhaltiges Digest	109	10	4	0
2	leukinhaltiges Digest 1 Stunde bei 60° inakt.	248	39	9	0
3	5% Serumkochsalzlösung	267	600	∞	∞
4	i. a. Serum mit viel Leukozytenextrakt 37°	62	53	0	0
5	i. a. Serum mit wenig Leukozytenextrakt 37°	54	95	500	∞
6	i. a. Serum	71	79	∞	∞
7	Kochsalzlösung mit abgetöteten Leukozyten	60	0	0	0
8	i. a. Serum mit abgetöteten Leukozyten	69	58	281	∞
9	Kochsalzlösung mit Leukozytenextrakt 37°	146	0	0	0
10	Kochsalzlösung mit Leukozytenextrakt 37°, 1 Std. 60° inaktiviert	276	7	0	0
11	Kochsalzlösung	800	2000	∞	∞

Wie Tab. II zeigt, machen abgetötete Leukozyten nicht nur Serum durch Digestion bactericid (Nr. 4) oder wenigstens hemmend (Nr. 5), sondern auch Kochsalzlösung, der sie zugesetzt wurden (Nr. 7); Serumzusatz (Nr. 8)

vermindert die bactericide Wirkung, so daß nur eine vorübergehende Hemmung der Vermehrung resultiert.

Nicht nur die abgetöteten Leukozyten selbst rufen beim Digerieren oder Vermischen mit Serum bzw. Kochsalzlösung bactericide Wirkung hervor, sondern es ist bactericid auch die von Leukozyten befreite Suspensionsflüssigkeit (Kochsalzlösung), in der die Leukocyten während der Abtötungsprozedur aufgeschwemmt waren (die dichte Ausgangssuspension gewaschener Leukozyten war in der 8- bis 10-fachen Menge Kochsalzlösung aufgeschwemmt). Dies geht aus Tab. II Nr. 9 hervor: dieses Extrakt aus schonend bei 37° getöteten Leukocyten scheint durchaus nicht weniger bactericid zu sein, als das durch Sekretion lebender Leukozyten gewonnene Leukin (Nr. 1); in beiden Fällen bleiben die Leukozytenstoffe auch nach 1-stündiger Inaktivierung bei 60° wirksam (Nr. 2 bzw. Nr. 10).

Dieser Befund mußte die Vermutung nahelegen, daß die verschiedenen von uns angewendeten Abtötungsprozeduren, die viel weniger eingreifend sind, als die Extraktionsarten der meisten früheren Autoren, imstande seien, die bactericiden Leukozytenstoffe aus den Leukozyten in Freiheit zu setzen. Wenn wir durch halbstündiges Erwärmen auf 56° oder mehrtägige Einwirkung von 37° bzw. 4° die in Kochsalzlösung aufgeschwemmten Leukozyten getötet haben, dann ist — so konnte angenommen werden — die als Suspensionsflüssigkeit dienende Kochsalzlösung selbst bactericid geworden, da bactericide Leukozytenstoffe in Lösung gegangen sind. Entnehme ich jetzt dieser Suspension die durch Zentrifugieren sedimentierten Leukozyten, um sie anderen, bisher unwirksamen Flüssigkeiten zuzusetzen, so übertrage ich unbeabsichtigt die an den Leukozyten haftenden Mengen der bactericid gewordenen Suspensionsflüssigkeit.

Ist diese Erklärung richtig, dann müssen Leukozyten, die ½ Stunde bei 56° gehalten und dadurch getötet waren, zwar bei direkter Übertragung ein unwirksames Serum bactericid machen, dagegen nach ein- oder mehrmaligem Waschen diese Fähigkeit verloren haben. Gleichzeitig muß die Suspensionsflüssigkeit, in der die Leukozyten abgetötet wurden, stets bactericid sein, während das zum Waschen der abgetöteten Leukozyten benutzte Waschwasser entsprechend der Häufigkeit des Waschens unwirksam werden muß.

Allen diesen Erwartungen entsprach völlig das Ergebnis mehrerer Versuchsreihen, die hierüber angestellt wurden. Einmaliges Waschen reichte nicht aus, um die Leukozyten von den adsorbierten bactericiden Stoffen zu befreien, wohl aber zweimaliges Waschen. Ein Beispiel gibt Tabelle III wieder.

Tabelle III.

Gewaschene Leukozyten werden in mehrere Portionen geteilt:

1. 0,75 ccm dienen zur Herstellung von „leukinhaltigem Digest" (Nr. 1).

2. Mehrere ccm werden — in der zehnfachen Menge Kochsalzlösung aufgeschwemmt — zur Abtötung ½ Stunde bei 56° erhitzt und dann durch Zentrifugieren von der Suspensionsflüssigkeit getrennt. Ein Teil der Leukozyten wird sofort — ohne Waschung — mit der 1¼fachen Menge i. a. Serum versetzt und ½ Stunde bei 38° digeriert; durch Zentrifugieren wird gewonnen „i. a. S. mit Leukozytenextrakt 56° ungewaschen" (Nr. 3). Ein anderer Teil der

Leukozyten wird zunächst zweimal gewaschen und erst darnach mit der 1¼fachen Menge i. a. Serum digeriert; durch Zentrifugieren wird gewonnen: „i. a. S. mit Leukozytenextrakt 56° gewaschen" (Nr. 4).

3. Mehrere ccm werden — in der zehnfachen Menge Kochsalzlösung aufgeschwemmt — zur Abtötung ½ Stunde bei 56° erhitzt; die Leukozyten werden durch Zentrifugieren sedimentiert, die überstehende Suspensionsflüssigkeit wird auf bakterizide Wirkung geprüft = „Kochsalzlösung mit Leukozytenextrakt 56°" (Nr. 6).

Einsaat: Typhusbazillen.

Datum des Versuches: 8. V. 1924.

Nr.	Art der zu prüfenden Flüssigkeit	Kolonienzahl				
		sofort	nach 3 Std.	nach 7 Std.	nach 24 Std.	nach 48 Std.
1	Leukinhaltiges Digest	55	36	5	0	0
2	5% Serumkochsalzlösung	22	50	318	∞	∞
3	i. a. S. mit Leukozyten-Extrakt 56° „ungewaschen"	40	15	0	0	0
4	i. a. S. mit Leukozyten-Extrakt 56° „gewaschen"	33	31	340	∞	∞
5	i. a. Serum	21	21	1500	∞	∞
6	Kochsalzlösung mit Leuk.-Extr. 56°	27	0	0	0	0
7	0,2 ccm Nr. 6 und 0,8 ccm NaCl .	28	0	0	0	0
8	0,2 ccm Nr. 6 und 0,8 ccm i. a. S. .	22	69	3000	∞	∞
9	0,2 ccm Nr. 6 und 0,8 ccm Bouillon	21	68	∞	∞	∞
10	Kochsalzlösung	23	32	49	∞	∞

Die Suspensionsflüssigkeit, in der Leukozyten abgetötet wurden, gewinnt sogar (Tab. III Nr. 6) eine recht erhebliche Bactericidie; sie ist auch bei fünffacher Verdünnung der Suspensionsflüssigkeit mit Kochsalzlösung noch deutlich (Nr 7), während andere Verdünnungsmittel (Serum, Bouillon) die bekannte Verminderung der Bactericidie herbeiführen (Nr 8, 9). Zu beachten ist, daß unsere Kochsalzlösung aus redestilliertem Wasser für sich allein die eingesäte Menge Typhusbazillen nicht abtötet; die Vermehrung (Nr. 10) ist in den ersten 7 Stunden zwar gering, wird aber dann durch üppige Wucherung deutlich.

Unsere bisherigen Versuche haben ergeben, daß man den Leukozyten ihre bactericiden Stoffe nicht nur durch mehr oder weniger umständliche und eingreifende Prozeduren entreißen kann, wie sie bisher meist für nötig gehalten wurden, sondern daß einfaches Absterbenlassen bei niederen oder höheren Temperaturen genügt, um bactericide Flüssigkeiten zu erhalten. Sind diese beim Absterben freiwerdenden Leukozytenstoffe wirkungsgleich mit den Leukinen, die bei dem Verfahren von R. Schneider von den lebenden Leukozyten sezerniert werden?

Die Beantwortung dieser Frage wird möglich, wenn wir die Resultate der folgenden Versuchsreihen (Tab. IV bis V) betrachten.

Tabelle IV.

Gewaschene Leukozyten werden in zwei Hälften geteilt:

1. 1,5 ccm werden mit der zehnfachen Menge 5% Serumkochsalzlösung digeriert und ein leukinhaltiges Digest „Leukin" gewonnen.

2. 1,5 ccm wird in der zehnfachen Menge Kochsalzlösung zur Abtötung und Abgabe der Leukozytenstoffe 1 Stunde bei 56° gehalten; nach Sedimentieren

der Leukozyten durch Zentrifugieren wird das „Leukozytenextrakt“ zum Versuch benutzt.

Datum des Versuches: 28. V. 1924.

Nr.	Bakterienart	Art der zu prüfenden Flüssigkeit	Kolonienzahl sofort	nach 3 Std.	nach 7 Std.	nach 24 Std.	nach 48 Std.
1	Bact. pneumoniae Friedländer	Leukin	84	3	5	∞	∞
2		5% Serumkochsalzlösung	105	200	∞	∞	∞
3		Leukocyten-Extrakt	107	41	11	∞	∞
4		Kochsalzlösung	114	200	∞	∞	∞
5	Bact. typh.	Leukin	105	59	1	0	0
6		5% Serumkochsalzlösung	95	300	∞	∞	∞
7		Leukocyten-Extrakt	99	31	3	0	0
8		Kochsalzlösung	86	81	77	∞	∞
9	Bac. anthracis Stamm Heidelberg	Leukin	41	0	0	0	0
10		5% Serumkochsalzlösung	48	54	200	∞	∞
11		Leukocyten-Extrakt	48	0	0	0	0
12		Kochsalzlösung	42	45	75	∞	∞
13	Bac. anthracis Stamm Ogawa	Leukin	25	0	3	∞	∞
14		5% Serumkochsalzlösung	30	133	∞	∞	∞
15		Leukocyten-Extrakt	32	3	0	0	0
16		Kochsalzlösung	33	35	55	∞	∞
17	Staphylococcus pyog.	Leukin	95	20	10	800	1500
18		5% Serumkochsalzlösung	103	400	∞	∞	∞
19		Leukocyten-Extrakt	97	9	0	0	14
10		Kochsalzlösung	98	103	101	∞	∞
21	Sarc. tetragena	Leukin	18	10	0	0	0
22		5% Serumkochsalzlösung	23	27	62	∞	∞
23		Leukocyten-Extrakt	34	29	5	1	0
24		Kochsalzlösung	23	24	19	141	∞

Sowohl das aus lebenden Leukocyten gewonnene Leukin, als auch das aus absterbenden Leukocyten frei gewordene Leukocytenextrakt besitzen gegenüber den geprüften Bakterienarten die gleiche Wirksamkeit: beide vermögen die Einsaat von Bact. pneumoniae Friedländer nur zu hemmen, nicht abzutöten, beide töten die eingesäten Mengen Typhusbacillen, Milzbrandbacillen, Sarcina tetragena. Eine geringfügige Differenz scheint in der Wirkung auf den schwer abtötbaren Milzbrandstamm Ogawa und auf Staphylokokken zu bestehen: hier ist das Leukin (Nr. 13 bzw. Nr. 17 in Tab. IV) etwas weniger kräftig bactericid, als das Leukocytenextrakt (Nr. 15 bzw. Nr. 19). Bei der Beurteilung solcher Fälle, wo die bactericide Wirkung unmittelbar an ihrer Grenze steht, ist jedoch stets die etwaige hemmende Wirkung des Serumzusatzes in Betracht zu ziehen: das Leukocyten-Extrakt ist ganz frei von Serum, die leukinhaltige Flüssigkeit dagegen enthält von ihrer Gewinnung her einen Zusatz von 5 % Serum. Die bactericide Wirkung eines Stoffes kann aber durch Anwesenheit von Serum gehemmt, ja völlig aufgehoben werden. Auch in dem vorliegenden Falle konnte diese hemmende Wirkung durch einen besonderen Versuch klargelegt werden. (Tab. V).

Tabelle V.

In dem hier wiedergegebenen Versuch werden dieselben Leukozytenzubereitungen verwendet wie in Tabelle IV.

Datum des Versuches: 31. V. 1924.

Nr.	Bakterienart	Art der zu prüfenden Flüssigkeit	Kolonienzahl			
			sofort	nach 7 Std.	nach 24 Std.	nach 48 Std.
1	Bac. anthracis Stamm Ogawa	Leukozyten-Extrakt . . .	14	0	0	0
2		Leuk.-Extr. mit 5% Serum	12	2	∞	∞
3	Staphylococcus pyogenes	Leukozyten-Extrakt . . .	105	0	5	∞
4		Leuk.-Extr. mit 5% Serum	95	11	∞	∞

Wie Tab. V zeigt, war das Leukocyten-Extrakt von Tab. IV nur dann, wenn es frei von Serumzusatz war, imstande, den Milzbrandstamm Ogawa abzutöten (Nr. 1); fügte man dem Leukocyten-Extrakt 5 % Serum zu, um die gleiche Serumkonzentration wie in dem »Leukin« (Tab. IV Nr. 25) herzustellen, so vermochten die bactericiden Stoffe zwar noch eine Hemmung, aber keine Abtötung der Einsaat mehr zu bewirken (Tab. V Nr. 2). Analog verschlechterte der Serumzusatz die Wirkung des Leukocytenextraktes auf Staphylokokken (Tab. V Nr. 3 bzw. 4). Leukocytenextrakt und Leukin sind also in ihrer bactericiden Kraft gegenüber den von uns geprüften Bakterienarten wirkungsgleich.

Weitere Versuche sollten zeigen, ob das Leukin und das Leukocyten-Extrakt sich auch gleich verhalten hinsichtlich ihrer Inaktivierbarkeit sowie der Intensität ihrer bactericiden Wirkung — erkennbar an dem Grad der Verdünnung mit Kochsalzlösung, bei dem eine bestimmte Einsaat noch abgetötet wird.

Tabelle VI.

Zu diesem Versuch dienen dieselben Leukozytenzubereitungen wie in Tabelle IV.

Einsaat: Typhusbazillen.

Datum des Versuches: 28. V. 1924.

Nr.	Art der zu prüfenden Flüssigkeit	Kolonienzahl				
		sofort	nach 3 Std.	nach 7 Std.	nach 24 Std.	nach 48 Std.
1	Leukin 1 Std. bei 65° inaktiviert .	203	12	3	0	0
2	Leuk.-Extr. 1 Std. bei 65° inaktiv..	195	30	18	0	0
3	Lenkin ½ Std. bei 75° inaktiviert .	219	217	103	∞	∞
4	Leuk.-Extr. ½ Std. bei 75° inaktiv. .	221	82	71	∞	∞
5	Leukin ½ Std. bei 80° inaktiv. . .	223	1000	∞	∞	∞
6	Leuk.-Extr. ½ Std. bei 80° inaktiv. .	234	350	1000	∞	∞
7	Leukin unverdünnt	198	12	0	0	0
8	Leuk.-Extr. unverdünnt	201	20	6	0	0
9	Leukin mit 25% Zusatz v. phys. NaCl	185	61	27	0	0
10	Leuk.-Extr. m. 25% Zus. v. phys. NaCl	165	2	3	0	0
11	Leukin mit 50% Zusatz v. phys. NaCl	205	81	21	∞	∞
12	Leuk.-Eztr. m. 50% Zus. v. phys. NaCl	188	4	—	0	0
13	Leukin mit 75% Zusatz v. phys. NaCl	175	24	10	∞	∞
14	Leuk.-Extr. m. 75% Zus. v. phys. NaCl	180	12	5	∞	∞
15	Leukin mit 90% Zusatz v. phys. NaCl	165	144	283	∞	∞
16	Leuk.-Extr. m. 90% Zus. v. phys. NaCl	179	41	196	∞	∞

Die in Tab. VI wiedergegebenen Versuche lehren, daß sowohl das Leukin als auch das Leukocytenextrakt die einstündige Einwirkung von 65° ertragen (Nr. 1 und 2), ohne in ihrer bactericiden Fähigkeit merklich beeinflußt zu werden (vgl. Nr. 7 und 8). Dagegen vernichtet die ½-stündige Erhitzung auf 75° die bactericide Wirkung nahezu völlig (Nr. 3 und 4); die Erhitzung auf 80° bringt auch die letzten Andeutungen einer Bactericidie, die bei Nr. 3 und Nr. 4 noch hervortreten, zum Verschwinden (Nr. 5 und 6). In der hohen Resistenz gegen Inaktivierungstemperaturen verhalten sich also Leukine und unsere Leukocyten-Extrakte gleich.

Ebenso finden wir keinen auffälligen Unterschied in der Intensität der bactericiden Wirkung. Unsere leukinhaltige Flüssigkeit sowohl wie das Leukocytenextrakt ertragen etwa die gleiche Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung — nämlich 25 % (Nr. 9 und 10) — ohne ihre bactericide Wirkung auf Typhusbacillen zu verlieren. Bei den Versuchen mit noch größerem Zusatz von Kochsalzlösung blieb das Leukocytenextrakt etwas wirksamer als die analoge Leukinverdünnung, doch handelt es sich nur um geringfügige Unterschiede.

Angesichts der qualitativen und quantitativen Wirkungsgleichheit der Leukine mit den »Leukocytenextrakten« kann es nicht zweifelhaft sein, daß die durch Abtöten der Leukocyten gewonnnenen Stoffe identisch sind mit den von den lebenden Leukocyten secernierten Leukinen.

Unsere Versuche erlauben den Schluß, daß so wie in vitro auch in vivo die Leukocyten nicht nur im lebenden Zustande, sondern auch beim Absterben als Lieferanten bactericider Stoffe eine wichtige Rolle spielen. Denn, wie wir gesehen haben, bedarf es keiner eingreifenden Prozeduren, um aus den Leukocyten die bactericiden Stoffe zu gewinnen: die bei 37° absterbenden Leukocyten geben ihre wirksamen Substanzen an das indifferente Medium Kochsalzlösung ab, in dem sie sich befinden. Es war von Interesse, durch einen Versuch die naheliegende Annahme zu bestätigen, daß die Leukocyten, wenn sie in Serum suspendiert und abgetötet werden, ihre bactericiden Stoffe auch an Serum abgeben.

Tabelle VII.

0,75 ccm einer dichten Suspension gewaschener lebender Leukozyten werden in 1,0 ccm i. a. Serum eingetragen; das Gemisch wird ½ Stunde bei 56° erhitzt. Durch Zentrifugieren wird das „Serumextrakt aus Leukozyten“ von den Leukozyten befreit und in den Versuch gestellt.
Einsaat: Typhusbazillen.
Datum des Versuches: 8. V. 1924.

Nr.	Art der zu prüfenden Flüssigkeit	Kolonienzahl				
		sofort	nach 3 Std.	nach 7 Std.	nach 24 Std.	nach 48 Std.
1	Serumextrakt a. Leuk. unverdünnt	45	28	0	600	∞
2	Serumextrakt a. Leuk. mit 80% Zusatz von NaCl	49	22	0	0	0
3	Serumextrakt a. Leuk. mit 90% Zusatz von NaCl	47	26	6	∞	∞
4	i. a. Serum	21	21	1500	∞	∞

Der in Tab. VII dargestellte Versuch zeigt in der Tat, daß die absterbenden Leukocyten imstande sind, wie Kochsalzlösung auch das als Suspensionsflüssigkeit dienende Serum bactericid zu machen. Die bactericide Wirkung tritt hierbei in passenden Verdünnungen des Serums mit Kochsalzlösung (Tab. VII Nr. 2) noch deutlicher in Erscheinung, als im konzentrierten Zustand, weil der hohe Serumgehalt die Bactericidie beeinträchtigt.

Wenn wir aus diesem Ergebnis einen Schluß auf die Verhältnisse im lebenden Organismus ziehen wollen, dürfen wir annehmen, daß absterbende Leukocyten nicht nur die Gewebsflüssigkeit, sondern auch das Plasma mit bactericiden Stoffen beladen können. Das ist bemerkenswert im Gegensatz zu der Sekretion der Leukine; die lebenden Leukocyten geben, wie R. Schneider gezeigt hat, in vitro nur an verdünntes Serum (5 % Serumkochsalzlösung) ihre Leukine ab, nicht an unverdünntes Serum, d. h. im lebenden Organismus nur an Gewebsflüssigkeiten, nicht an Plasma. Die bactericiden Leukocytenstoffe können aber, wie unsere Versuche vermuten lassen, auch im Plasma auftreten; wir dürfen sie immer dann erwarten, wenn Leukocyten aus irgend einem Grunde absterben.

Zusammenfassung.

1. Die von R. Schneider angegebene Methode zur Leukingewinnung liefert außerordentlich wirksame Lösungen der bactericiden Leukocytenstoffe.
2. Bringt man Aufschwemmungen gewaschener Leukocyten in der zehnfachen Menge physiologischer Kochsalzlösung durch Einwirkung von 56 ° (½ Stunde), von 37° (1½ Tage) oder von 4° (2½ Tage) zum Absterben, so erhält man nach dem Abcentrifugieren der Leukocyten bactericide Flüssigkeiten, die qualitativ und quantitativ völlig wirkungsgleich und ebenso thermostabil sind, wie die aus einer Parallelprobe lebender Leukocyten gewonnener Leukine.
3. Andere Stoffe als die wohl charakterisierten Leukine konnten in den verschiedensten Leukocytenzubereitungen nicht nachgewiesen werden.
4. Bei bestimmter Versuchsanordnung kann inaktives Serum durch abgetötete Leukocyten bactericid gemacht werden. Diese Bactericidie beruht lediglich auf der Anwesenheit von Leukinen; die Leukine sind hierbei — wie stets — in ihrer Wirksamkeit unabhängig von bactericiden Serumstoffen.

Vergleichende Untersuchungen über die Vermehrungsfähigkeit geschwächter Keime in künstlichen Nährböden und im Tierkörper.

Von

Dr. med. vet. **Walter Stockmayer.**

(Aus dem Tierhygienischen Institut der Universität München. Vorstand: Prof. Dr. Karl Süpfle.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 4. August 1924.)

Die Bakterien sind zwar auf künstlichen Nährböden im allgemeinen leicht züchtbar; aber nicht jedes Substrat, in dem überhaupt Bakterien gedeihen können, ist schon das beste Nährmedium. Über der Sicherheit, mit der man bei den meisten Bakterienarten frische Reinkulturen durch Überimpfung weniger Individuen in den üblichen Laboratoriumsnährböden zur Vermehrung bringen kann, gab man sich lange Zeit keine Rechenschaft, ob denn diese Nährböden so günstig zusammengesetzt seien, daß auch geschwächte Bakterien in ihnen auskeimen können. Max von Gruber hatte schon im Jahre 1891 die Aufmerksamkeit auf diese Frage gelenkt; auf seine Empfehlung hin ist es im allgemeinen gebräuchlich geworden, Bakterien, die einer Schädigung unterworfen worden waren, nicht mehr wie früher auf feste, sondern in flüssige Nährböden zu verimpfen. Dagegen blieb so gut wie unbeachtet der weitere Hinweis von M. von Gruber, daß die gewöhnliche peptonhaltige Fleischwasserbouillon durch passende Zusätze noch viel geeigneter wird, geschwächten Bakterien das Auskeimen zu ermöglichen.

Wie groß die Tragweite dieses Hinweises tatsächlich ist, ergibt sich aus neueren Versuchen, in denen systematisch ausprobiert wurde, welche Zusammensetzung ein Nährboden haben muß, um geschwächte, aber lebensfähige Keime zur Vermehrung zu bringen. K. Süpfle und seine Mitarbeiter (Dengler, R. Reiter, Alfr. Müller, Stade, Flesch, Apfelbeck, Seßler) stellten fest, daß vor allem ein bestimmter Zusatz von Traubenzucker den Nährwert der peptonhaltigen Fleischwasserbouillon erheblich steigert; manche Arten verlangen außer Traubenzucker noch die Zugabe von sterilem unkoaguliertem Serum; für Anaerobier erwies sich Bouillon mit Leberstückchen als besonders geeignet. In mehreren

Einzelveröffentlichungen wurden genaue Angaben über „optimale Nährböden“ gemacht, so bis jetzt für Streptococcus pyogenes, Micrococcus pyogenes, Bact. coli, Bact. pyocyaneum, Bact. erysipelatos suum, Bac. anthracis, Bac. tetani, Bac. sarcophysematos, Corynebact. diphtheriae, Corynebact. abortus endemici.

Überimpft man Bakterienmaterial, das einer bestimmt abgestuften chemischen oder thermischen Schädigung ausgesetzt war, vergleichsweise nebeneinander sowohl in gewöhnliche Bouillon, als auch in optimale Nährböden, so erkennt man den großen Einfluß der Nährbodenzusammensetzung: Keime des gleichbehandelten Testmateriales vermehren sich in dem optimalen Nährboden ungemein üppig, geben aber in der gewöhnlichen Bouillon keinerlei Lebensäußerung mehr zu erkennen. Bei Benutzung optimaler Nährböden zur Nachkultur stellt sich die Resistenz der Bakterien mindestens als doppelt so groß heraus, wie man bisher annahm, sehr oft mehrfach höher.

Man hat bisher gezögert, aus den Ergebnissen dieser Laboratoriumsversuche die praktischen Konsequenzen zu ziehen und die Desinfektionsvorschriften entsprechend zu verschärfen. H. Reichenbach[1]) hat den Einwand erhoben, es müsse erst noch festgestellt werden, wie weit der Tierkörper als optimaler Nährboden anzusehen sei; es sei denkbar, daß die durch ein Desinfektionsverfahren in bestimmter Weise geschädigten Keime zwar in den optimalen künstlichen Nährböden noch zur Vermehrung kämen, aber ebensowenig im empfänglichen Tierkörper wie in den bisher zur Nachkultur benutzten gewöhnlichen Nährböden.

Die hierdurch aufgerollte Frage zu entscheiden, ist nicht leicht. Es muß a priori mit mancherlei Faktoren gerechnet werden, die zur Folge haben können, daß die Versuchsergebnisse nicht ohne weiteres eindeutig sind. Der Tod einzelner Versuchstiere kann nach Verimpfung lebensfähiger Erreger ausbleiben, weil die thermisch oder chemisch geschädigten Keime eine Depression ihrer Virulenz erlitten hatten oder im Tierkörper erleiden, ferner weil die verimpften lebensfähigen Keime zwar vollvirulent, aber numerisch zu spärlich sind, um eine wirkliche Infektion auszulösen; oder es kann zu einer latenten Infektion kommen, die nur beim Hinzutreten einer neuen Schädigung manifest wird. Angesichts solcher Erwägungen konnte man darauf gefaßt sein, daß geschwächte Keime sich zwar noch in künstlichen optimalen Nährböden vermehren, aber Versuchstiere durchweg nicht mehr töten. Jedoch lehren die bisher veröffentlichten, technisch recht mühsamen und subtilen Versuche, die einerseits Martin Hahn[2]) und seine Schüler (A. Müller[3]), Bleyer[4]), Rodewald[5]), andererseits Bruno Lange[6]) zum Teil in Gemeinschaft mit Keschischian[7]) angestellt haben, daß verschiedene Keimarten nach thermischer

1) H. Reichenbach, Desinfektion. 1921, Heft 7.
2) M. Hahn, Zeitschr. f. Hygiene Bd. 98.
3) A. Müller, Zeitschr. f. Hygiene Bd. 99.
4) Bleyer, Zeitschr. f. Hygiene Bd. 99.
5) Rodewald, Zeitschr. f. Hygiene Bd. 99.
6) Br. Lange, Zeitschr. f. Hygiene Bd. 100.
7) Br. Lange und Keschischian, Zeitschr. f. Hygiene Bd. 101.

Beeinflussung bzw. nach Schädigung durch Phenol, Trypaflavin, Sublimat, im Tierkörper durchschnittlich nach ebenso langen Einwirkungszeiten zur Vermehrung — mit nachfolgendem Tod der Versuchstiere — kommen, wie in künstlichen optimalen Nährböden. In manchen Versuchen konnten die geschwächten Erreger nur noch in künstlichen Nährlösungen auskeimen, ohne Mäuse zu töten; andere Male aber starben die infizierten Mäuse, während die beimpften optimalen Nährböden steril blieben. Daß der letztere Befund auch von Lange und Keschischian wiederholte Male erhoben wurde, verdient deshalb unterstrichen zu werden, weil diese Autoren trotzdem die Schlußfolgerung aussprechen, der Tierkörper an sich ermögliche den durch Hitze geschädigten pathogenen Keimen keineswegs günstige Lebensbedingungen.

Die bisherigen, noch nicht sehr zahlreichen Studien zu erweitern, war der Zweck der im folgenden darzustellenden Versuche, die ich auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Süpfle ausgeführt habe.

I. Methodik.

Tod oder Leben der Versuchstiere sollte die Entscheidung bringen, ob die einverleibten Keime nach der vorausgegangenen Schädigung noch lebensfähig waren oder nicht. Für meine Versuche war es daher von ausschlaggebender Bedeutung, mit Bakterienarten zu arbeiten, die für bestimmte Versuchstiere hohe Pathogenität besitzen. Um Mäuse als Versuchstiere verwenden zu können, wählte ich als Testobjekte Sarcina tetragena und Bact. typhi murium. Zunächst führte ich bei den Stämmen eine Reihe von Tierpassagen durch, um die Virulenz auf das Maximum zu steigern; auch im Verlauf der Versuche sorgte ich durch Einschieben von Tierpassagen in die Kultivierung auf künstlichen Nährböden dafür, daß die Virulenz unverändert blieb.

Die Zubereitung des Bakterienmateriales für einen Schädigungsversuch gestaltete sich folgendermaßen: Die Vegetationsmasse junger, 16- bis 20stündiger Agarreinkulturen wurde mit 0,85proz. NaCl-Lösung sorgfältig abgeschwemmt; die erhaltene Suspension wurde zur Befreiung von etwa unverteilt gebliebenen Bakterienklümpchen durch sterile Zellstoffwatte filtriert.

Da das Ergebnis von Resistenzprüfungen u. a. auch von der Dichtigkeit der verwendeten Bakteriensuspension erheblich beeinflußt wird, trachtete ich, bei den einzelnen, zeitlich getrennten neuen Versuchsreihen stets mit Suspensionen möglichst des gleichen Bakteriengehaltes zu arbeiten. Das von Dichtl[1]) ausgearbeitete Verfahren, aus dem Volumen des durch Zentrifugieren in passenden Röhrchen (nach Trommsdorff oder nach Rosenthal) gewonnenen Bakteriensedimentes einen Rückschluß auf die Keimzahl zu ziehen, konnte ich aus äußeren Gründen nicht benutzen: da für meine Versuche vielfaches Zentrifugieren unläßlich war, durfte ich die Zentrifuge des Instituts, um sie nicht zu überlasten, nicht auch noch zu der Ermittelung der Keimzahl heranziehen. Wir gingen daher so vor, daß wir auf optischem Wege den Dichtigkeitsgrad feststellten, eine Methode, die zwar nur innerhalb gewisser Grenzen exakte Schlüsse zuläßt, für unsere Zwecke aber in brauchbarer Weise verwertet werden konnte. Wir benutzten das Kolorimeter nach Autenrieth und Koenigsberger; ein leerer Keil war mit einer Gallerte gefüllt, in der ein anorganischer Körper von mikroskopischer Größenordnung gleichmäßig verteilt war; die Gallerte war durch einen geeigneten Zusatz so verändert, daß sie, einmal erstarrt, auch bei Temperaturerhöhung starr blieb. Auf diese Weise erhielten wir einen milchiggetrübten Keil, dessen Trübungsgrad entsprechend der Gestalt des Keiles zu- bzw. abnimmt. Durch Vergleichen des im Kolorimeter verschiebbaren Keiles mit einer Probe der Bakteriensuspension ließ sich ein bestimmter Skalenwert ablesen. Entsprach

1) Dichtl, Archiv f. Hygiene Bd. 89.

die für den einzelnen Versuch hergestellte Bakteriensuspension nicht dem gewünschten Skalenwert, so sorgte ich durch Verdünnen mit NaCl-Lösung bzw. durch Zugabe neuer filtrierter Bakterienmassen dafür, daß der erstrebte Dichtigkeitsgrad erreicht wurde.

Hatte die Bakteriensuspension die gewünschte Dichte, so wurde sie einer Schädigung ausgesetzt. In einer Reihe von Versuchen nahm ich die Schädigung durch Erwärmen auf 55° bzw. 60° vor. Als geeignetstes Vorgehen erwies es sich, die Bakteriensuspension in ebensoviele kleine, etwa fingergroße, sterile Reagensgläschen abzufüllen, wie Einwirkungszeiten geprüft werden sollten. Alle Röhrchen wurden gleichzeitig in ein Wasserbad bestimmter Temperatur eingesetzt; Kontrollversuche ergaben, daß der Inhalt der Röhrchen im Verlauf von 4 bis 5 Min. die gewünschte Temperatur angenommen hatte. Sollte zu einem bestimmten Zeitpunkt die Temperatureinwirkung unterbrochen werden, so wurde eines der Röhrchen aus dem Wasserbad genommen und sofort in fließendem Leitungswasser abgekühlt. Bestimmte Mengen der Suspension wurden dann verimpft, teils in künstliche Nährböden gebracht, teils mit steriler Glasspritze Mäusen möglichst gleichen Gewichtes intraperitoneal einverleibt.

In anderen Versuchen erfolgte die Schädigung mittels 1proz. Phenol. Hierbei ging ich, entsprechend der im Institut üblichen Weise so vor, daß gleiche Volumina Bakterienaufschwemmung und 2proz. Phenol miteinander vermischt wurden. Nach gemessenen Zeiten wurden, wenn nur die Vermehrungsfähigkeit in künstlichen Nährböden bei der Suche nach dem optimalen Nährboden zu prüfen war, mit einer Öse Proben entnommen und in Nährböden überimpft. Sollte verglichen werden, ob sich der lebende Tierkörper oder der künstliche Nährboden besser zur Erkennung des Lebenszustandes geschwächter Keime eignet, so mußte anders verfahren werden. Es kam darauf an, die Bakterien von dem in der Bakteriensuspension befindlichen gelösten Phenol, womöglich auch von dem adsorbierten Phenol zu befreien. Zu diesem Zwecke wurde der Aufschwemmung von Bakterien in 1proz Phenol in dem gewünschten Augenblick jeweils 1 ccm entnommen und in bereitgestellte, mit 15 ccm NaCl-Lösung gefüllte Zentrifugenröhrchen gebracht. Die sofort herbeigeführte gründliche Durchmischung bewirkte eine so hochgradige Verdünnung des Phenols, daß die Phenolkonzentration nur noch etwa 0,08% betrug. Es wurde nun bei 3000 Umdrehungen in der Minute 30 Minuten lang zentrifugiert, um die Bakterien von der Flüssigkeit zu trennen; nach Entfernen der Waschflüssigkeit wurden die Bakterien in frischer NaCl-Lösung suspendiert und erneut durch Zentrifugieren sedimentiert; dieses Waschen wurde im ganzen dreimal vorgenommen, mit dem Ergebnis, daß im letzten Waschwasser Spuren von Phenol mittels Bromwasser nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Nach Beendigung der Waschprozedur verimpfte ich das in 0,4 bis 0,8 ccm NaCl aufgeschwemmte Bakteriensediment teils in künstliche Nährböden, teils in das Peritoneum von annähernd gleich großen Mäusen. Die eingegangenen Mäuse wurden jedesmal seziert und ein sorgfältiger mikroskopischer und kultureller Befund erhoben. Wenn in den Tabellen registriert wird „Maus † nach x Tagen“, so ist in diesem Vermerk enthalten, daß der Tod durch die spezifische Infektion sichergestellt ist.

Den Versuchen über die Vermehrungsfähigkeit geschwächter Keime im Tierkörper mußte die Ermittelung des optimalen künstlichen Nährbodens vorausgehen, da weder für Sarcina tetragena, noch für Mäusetyphusbazillen besondere Versuche hierüber bis jetzt vorlagen. Ich lehnte mich in der Versuchsanordnung eng an das seinerzeit von Süpfle und Dengler ausführlich beschriebene Verfahren an.

II. Versuchsergebnisse.

1. Versuche mit Sarcina tetragena.

Meine erste Aufgabe war es, festzustellen, in welcher künstlichen Nährflüssigkeit die Sarcina tetragena nach einer bestimmten Schädigung am besten auskeimt. Ich probierte alle bisher bekannten Nährbodenkombinationen aus: gewöhnliche Bouillon, Bouillon mit verschiedenem Serum-

zusatz, Bouillon mit variiertem Traubenzuckergehalt, 1 bis 3proz. Traubenzuckerbouillon mit abgestuftem Serumzusatz, Bouillon mit Leberstückchen nach Kitt in der Modifikation von Zeißler [1]) (im folgenden kurz „Leberbouillon“ genannt), Leberbouillon mit Zusatz von Serum. Innerhalb einer Versuchsreihe verhielten sich alle Nährböden in ihren Hauptbestandteilen (Fleischabkochung — Peptongehalt — Kochsalzgehalt) und in ihrer Reaktion gleich, sie unterschieden sich lediglich durch Fehlen oder Vorhandensein eines bestimmten Zusatzes, der auf seine Wachstumsförderung geprüft werden sollte.

Das Fortschreiten meiner Versuche wurde eine Zeitlang in unliebsamer Weise dadurch verzögert, daß sich bei Wiederholung der gleichen Versuche mit einer neuen Nährbodenserie unerwartete Differenzen ergaben, die zunächst geklärt werden mußten. Schließlich stellte sich heraus, daß Schuld daran die Verwendung von minderwertigem Fleisch als Nährbodenmaterial war, ein Notbehelf, zu dem das Institut angesichts seiner unzureichenden Mittel greifen mußte. Eine Reihe von Versuchen wurde daher mit einem fertigen Nährbodengemisch angesetzt, das von der Firma E. Merck in dankenswerter Weise dem Institut überlassen wurde; es handelte sich um den „Bakterien-Nährboden nach Kuczynski Standard I“; 25 g dieses pulverförmigen Materiales mit 1 l Wasser angesetzt ergaben die „Merck-Bouillon“, die statt der „gewöhnlichen Bouillon“ aus Fleischabkochung nunmehr, zum Teil ohne weiteren Zusatz, zum Teil mit den verschiedenen Zusätzen — Traubenzucker, Serum, Leberstückchen — auf ihre Eignung zur Züchtung geschwächter Keime geprüft wurde.

Ich begnüge mich, an Hand von Tabelle 1 meine Ergebnisse dahin zusammenzufassen, daß Leberbouillon in meinen Versuchen der optimale künstliche Nährboden für Sarcina tetragena war.

Tabelle 1.[2])

Resistenz von Sarcina tetragena gegen 1% Phenol bei verschiedener Nachkultur.

Dichtigkeit der Bakteriensuspension: Kulturmasse von 6 Petrischalen-Oberflächenaussaaten in 8 ccm NaCl.

7. III. 1924.

	Nach Minuten 1	2	5	10	15	20
Gewöhnliche Bouillon	+	+	—	—	—	—
1% Traubenzuckerbouillon mit 5% Serum	+	+	+	—	—	—
Leberbouillon	+	+	+	+	—	—

Nunmehr konnte ich mich der Frage zuwenden, ob geschwächte Exemplare einer virulenten Sarcina tetragena besser im optimalen künstlichen Nährboden oder im Tierkörper auskeimen. In zahlreichen Versuchen wurde als Schädigung längeres Erhitzen bei 60° gewählt. Von diesen zeitlich verschiedenen Versuchsreihen sind nicht alle für eine Schlußfolgezung verwertbar, weil die kritische Zeit nicht innerhalb der Versuchsanordnung traf. Die brauchbaren Versuche hatten übereinstimmend das Ergebnis, daß immer dann, wenn nach einer bestimmten Schädigungs-

1) Zeißler, Zeitschr. f. Infektionskrankheiten der Haustiere, Bd. 21, S. 1.
2) In den Tabellen bedeutet:
+ = Wachstum,
— = kein Wachstum,
· = Versuch nicht angestellt.

dauer die Sarcina tetragena im künstlichen Nährboden auskeimte, auch der Tierversuch positiv ausfiel. Einige Male war es so, daß der lebende und der künstliche Nährboden die gleiche Vermehrungsmöglichkeit boten, andere Male war die geschädigte Suspension von Sarcina tetragena noch imstande, Mäuse zu töten, während im künstlichen Nährboden eine Vermehrung nicht mehr eintrat. Natürlich wurde die gleiche Bakterienmenge für die Impfung der Mäuse, wie für die Einsaat in die künstlichen Nährböden verwendet. Wir haben uns überzeugt, wie notwendig es ist, hierbei die Mengenverhältnisse gleichmäßig zu halten. Wir könnten diese Tatsache, auf die auch Br. Lange mit Recht hinweist, durch einige schlagende Protokolle belegen.

Eine Erwähnung verdient ferner die Beobachtung, daß die Verimpfung geschwächter Keime öfters unregelmäßige Resultate insofern gibt, als ein- und dasselbe geschädigte Bakterienmaterial, das zwei Mäusen parallel in derselben Dosis injiziert wird, die eine Maus tötet, die andere dagegen nicht. Wir dürfen uns daher nicht wundern, daß innerhalb einer Reihe verschieden lange erhitzter Sarcinenaufschwemmungen nicht alle mit den Materialien gespritzten Mäuse sterben, sondern daß mitten unter tödlichen Dosen ein Tier dem Tod entgeht. So sahen wir gar nicht selten, daß eine Sarcinenaufschwemmung nach einer Erhitzung während 10, 20, 30, 50, 60 Min. die Mäuse prompt tötet, während am Leben das Tier bleibt, das die nur 40 Min. erhitzte Aufschwemmung injiziert erhielt. Diese Erscheinungen sind aus den verschiedenen, bereits besprochenen Überlegungen namentlich im Hinblick auf etwa eingetretene Virulenzabschwächung und auf die verschieden große Disposition der Versuchstiere durchaus verständlich. Sie zeigen aber, wie notwendig es ist, bei solchen Versuchen mit einem ausreichenden Tiermaterial zu arbeiten.

In Tabelle 2 ist als Versuchsbeispiel ein Protokoll wiedergegeben, das beweist, daß für Sarcina tetragena der Tierkörper keinesfalls dem optimalen künstlichen Nährboden nachsteht.

Tabelle 2.

Resistenz von Sarcina tetragena gegen Erhitzen auf 60° bei Einsaat in künstliche Nährböden und Verimpfung auf Mäuse.

Dichtigkeit der Suspension: Skalenwert 80. Nach Aussetzen der Erhitzung werden die Röhrchen sofort in fließendem Leitungswasser gekühlt.
Verimpfte Menge: 0,1 ccm der Suspension.
24. VI. 1924.

	Nach Minuten bei 60°				
	0	20	40	90	120
Leberbouillon	+	+	+	+	—
Maus	† nach 2 Tagen	† nach 9 Tagen	† nach 9 Tagen	lebt	† nach 12 Tagen

In anderen Versuchsreihen wurde die Sarcina tetragena durch Einwirkung von 1proz. Phenol geschädigt. Auch die durch Phenol beeinflußten Bakterien erwiesen sich im Tierkörper nicht weniger vermehrungsfähig als im künstlichen Nährboden. Recht häufig starben die entsprechenden Mäuse, während die Einsaat in künstlichen Nährböden nicht

mehr auskeimte. Allerdings verzögerte sich der Tod der Mäuse gelegentlich nicht unerheblich. Wie leicht bei den Tierversuchen eine Täuschung über die Vermehrungsfähigkeit der geschädigten Keime möglich ist, lehrte folgende Beobachtung: In einer Versuchsreihe war eine Maus gegen die Erwartung am Leben geblieben, während die in der Serie folgende Maus, die stärker geschädigte Keime erhalten hatte, eingegangen war. Als daher die überlebende, völlig gesund aussehende Maus am 5. Tag getötet wurde, konnten nach der Sektion in Leber und Milz mikroskopisch zweifellose Exemplare von Sarcina tetragena gefunden werden; mit einer Verreibung der Leber wird eine Maus geimpft, die nach 15 Stunden mit typischem Befund stirbt. Tabelle 3 enthält ein Versuchsbeispiel, das erkennen läßt, um wieviel günstiger der Tierkörper ist als der künstliche „optimale" Nährboden; nach 2stündiger Phenoleinwirkung keimen die Sarcinen nicht mehr in gewöhnlicher Bouillon aus, aber noch in Leberbouillon sowie im Tierkörper; nach 3stündiger Phenoleinwirkung dagegen vermögen die Sarcinen auch in dem optimalen künstlichen Nährboden nicht mehr zu wuchern, aber noch im Tierkörper.

Tabelle 3.

Resistenz von Sarcina tetragena gegen 1% Phenol bei Einsaat in künstliche Nährböden und Verimpfung auf Mäuse.

Dichtigkeit der Suspension: Skalenwert 85. Nach den angegebenen Einwirkungszeiten wird 1,0 ccm der Suspension 3mal gewaschen; von dem gewaschenen Bakteriensediment wird 0,014 g einerseits in die künstlichen Nährböden verimpft, anderseits Mäusen injiziert.

12. IV. 1924.

	Nach Minuten					
	0	30	45	90	120	180
Merckbouillon .	+	+	+	—	—	—
Leberbouillon .	+	+	+	—	+	—
Maus	† nach 2 Tagen	† nach 8 Tagen	lebt	†[1]) nach 3 Tagen	† nach 3 Tagen	† nach 8 Tagen

Meine Versuche mit Sarcina tetragena führen also zu dem Ergebnis, daß diese Bakterienart sowohl nach thermischer wie nach chemischer Schädigung im lebenden empfänglichen Tierkörper zum mindesten ebenso gute, oft bessere Vermehrungsbedingungen findet als in künstlichen optimalen Nährböden.

2. Versuche mit Bact. typhi murium.

Auch für Mäusetyphusbazillen, mit denen ähnliche Versuche wie mit Sarcina tetragena durchgeführt werden sollten, mußte ich zunächst den künstlichen optimalen Nährboden ermitteln. Es wurden dieselben Nährbodenkombinationen geprüft, die ich bei der Beschreibung meiner entsprechenden Versuche mit Sarcina tetragena genannt habe. Ich fand, daß geschwächte Mäusetyphusbazillen am besten in 1proz. Traubenzucker-

1) Mikroskopisch waren in den Organen keine Sarcinen zu finden, die auf Agar angelegten Kulturen lassen dagegen aus Material vom Herzen 6 und aus Nierenmaterial zwei typische Kolonien von Sarcina tetragena aufgehen.

bouillon zur Vermehrung kommen; weitere Zusätze, z. B. Serum, verbesserten die 1 proz. Traubenzuckerbouillon nicht.

Wie bei den Studien mit Sarcina tetragena habe ich auch Mäusetyphusbazillen in vielen Versuchen durch Erhitzen geschädigt, und nach gleich langen Einwirkungszeiten parallel je die gleiche Bakterienmenge einerseits in 1 proz. Traubenzuckerbouillon verimpft, andererseits Mäusen intraperitoneal einverleibt. Die Erhitzung wurde teils bei 55°, teils bei 60° vorgenommen.

Im wesentlichen fielen die Versuche mit Mäusetyphusbazillen ebenso aus, wie die Versuche mit Sarcina tetragena. Wir überzeugten uns bald, daß nur Versuchsreihen mit einer genügenden Zahl von Versuchstieren verwertbare Resultate geben, da einzelne Mäuse öfters mitten in einer Serie am Leben blieben, während die in der Reihe folgenden starben, die länger erhitzte Mäusetyphusbazillen injiziert erhalten hatten. Der lebende Tierkörper war immer mindestens ebenso gut geeignet, geschwächte Mäusetyphusbazillen zur Vermehrung zu bringen, wie der künstliche optimale Nährboden; wiederholt war der lebende Tierkörper erheblich günstiger als der künstliche Nährboden (Tabelle 4 und 5).

Tabelle 4.

Resistenz von Bact. typhi murium gegen Erhitzen auf 60° bei Einsaat in künstliche Nährböden und Verimpfung auf Mäuse.

Dichtigkeit der Suspension; Kulturmasse von zwei großen Drigalskischalenaussaaten in 8 ccm NaCl. Skalenwert 43.

Verimpfte Menge: 0,05 ccm der Suspension.

10. VII. 1924.

	Nach Stunden					
	0	1/2	1	2	4	5
1 proz. Traubenzuckerbouillon .	+	+	+	+	—	—
Maus	† nach 1 Tag	lebt	† nach 7 Tagen	† nach 4 Tagen	† nach 8 Tagen	† nach 9 Tagen

Tabelle 5.

Resistenz von Bact. typhi murium gegen Erhitzen auf 55° bei Einsaat in künstliche Nährböden und Verimpfung auf Mäuse.

Dichtigkeit der Suspension; Kulturmasse von zwei Kolleschalen in 8 ccm NaCl. Skalenwert 40.

Verimpfte Menge: 0,014 ccm der Suspension.

27. VI. 1924.

	Nach Minuten					
	0	30	40	50	55	60
1 proz. Traubenzuckerbouillon .	+	·	+	+	—	—
Maus	† nach 1 Tag	† nach 21 Tagen	† nach 9 Tagen	† nach 16 Tagen	·	† nach 6 Tagen

Ein Vergleich der Tabellen 4 und 5 zeigt übrigens aufs neue schlagend, wie wichtig es ist, genügend große Mengen des geschwächten Testmaterials der Nachkultur zu unterwerfen. Obwohl die Bakteriensuspensionen der

zeitlich ganz verschiedenen Versuchsreihen 4 und 5 gleich dicht waren, betrug die Resistenz gegen das Erhitzen im einen Fall (Tabelle 4) 2 bis 5 Stunden, im anderen Versuch (Tabelle 5) nur etwa 1 Stunde: diese Differenz, die auffällig erscheinen könnte, wird verständlich, wenn wir berücksichtigen, daß im Versuch Tabelle 5 nur 0,014 ccm der geschwächten Bakteriensuspension verimpft wurde, im Versuche Tabelle 4 dagegen die fast 4fach größere Menge von 0,05 ccm. Je länger eine Schädigung dauert, desto geringer wird die Zahl der überlebenden Keime; die wenigen Individuen, die besonders resistent sind, ertragen die Schädigung am längsten; um diese wenigen Exemplare nachzuweisen, muß man große Mengen des Testmaterials auf Vorhandensein lebensfähiger Keime prüfen.

Auch durch Einwirkung von Phenol schädigte ich Mäusetyphusbazillen, um dann verfolgen zu können, ob sie hiernach ebenfalls im Tierkörper dieselben Vermehrungsbedingungen finden wie in künstlichen Nährböden. Nach den bisherigen Ergebnissen war dies zu erwarten; tatsächlich fand ich die durch Phenol geschädigten Mäusetyphusbazillen immer dann noch virulent für Mäuse, wenn sie in optimalen Nährböden auskeimten.

Die Versuche mit Mäusetyphusbazillen lehren auch für diese Bakterienart, daß der empfängliche Tierkörper für geschwächte Bakterien eine ebenso gute, oft eine bessere Vermehrungsstätte ist als der künstliche optimale Nährboden.

Schlußfolgerungen.

1. Wenn man Suspensionen hochvirulenter Stämme von Sarcina tetragena und von Bact. typhi murium durch Erhitzen auf 55° bis 60° oder durch Phenol schädigt, so vermehren sich die Keime nach einer bestimmten Dauer der Schädigung nicht nur in künstlichen optimalen Nährböden, sondern auch in der Maus und führen nach intraperitonealer Einverleibung den Tod der Versuchstiere herbei. Allerdings kann es vorkommen, daß verhältnismäßig nur schwach geschädigte Keime eine Maus nicht töten, obwohl sie im künstlichen optimalen Nährboden wuchern; umgekehrt vermögen oft Bakterien nach einer intensiven Schädigung nicht mehr in künstlichen Nährböden auszukeimen, sind aber noch sehr wohl imstande, eine Maus zu töten.

2. Der Tierversuch ist der Nachkultur in künstlichen Nährböden insofern überlegen, als durch den Tierversuch maximal geschädigte Keime noch als lebensfähig aufgedeckt werden können, die sogar in optimalen Nährböden nicht mehr zur Vermehrung schreiten. Dagegen besitzt die Nachkultur geschwächter Keime in künstlichen optimalen Nährböden den Vorteil, daß die Resultate gleichmäßiger ausfallen, als bei der Verimpfung auf Mäuse.

3. Die von Süpfle vertretene Forderung, bei der Methodik der Resistenzprüfungen solle die Nachkultur der Testbakterien in optimalen Nährböden vorgenommen werden, besteht zu Recht; der Einwand, daß durch Verwendung der künstlichen optimalen Nährböden der Lebenszustand geschwächter Keime möglicherweise in einer die natürlichen Verhältnisse übertreffenden Schärfe erfaßt werde, ist widerlegt.

Berichtigungen.

In meiner Arbeit „Neue Untersuchungen über Isohämagglutinine bei den Chinesen, insbesondere die geographische Änderung des Hämagglutinationsindex („biochemischen Rassenindex")" in Band 94, 1. und 2. Heft, S. 101, Zeile 10 oben, muß es heißen: .... „indem das Serum dieses zu Gruppe IV (= O) gehörenden Blutes tatsächlich alle zu den Gruppen I (= AB), II (= A) und III (= B) gehörenden Blutkörperchen agglutinierte" statt „indem die Blutkörperchen dieses zu Gruppe IV (= O) gehörenden Blutes tatsächlich durch alle zu den Gruppen I (= AB), II (= A) und III (= B) gehörenden Sera agglutiniert wurden".

Dr. Backiang Liang.

* * *

Band 94, Heft 7/8: Zur Abhandlung von H. Fischer „Entstehen bei der Bleilötarbeit „Bleidämpfe" in gesundheitsschädlicher Menge?" Seite 346 Zeile 5 von oben nach „Blei auf $\frac{1}{4}$ qm Fläche" einzuschalten: d. h. es könnten innerhalb 2 Stunden etwa 3—4 mg dem Arbeiter in das Gesicht fliegen, etwas mehr auf Hals nnd Haare, dagegen nur eine verschwindend kleine Menge in Hals und Mund, etwa einige Hundertstel Milligramme; bei 8stündiger Arbeit entsprechend das Vierfache. Diese Bleimengen könnten wir höchstens als unerwünscht, nicht mehr als gefährlich bezeichnen. Wenn wir aber weiter bedenken, daß die weitaus größte Menge des Bleioxydstaubes durch die beim Löten naturgemäß vom Arbeiter abgewendete Knallgasflamme in entgegengesetzter Richtung der Atemöffnungen weggeführt wird, so wird das Angebot an Bleioxydstaub für die Einatmung noch geringer. Um den Gehalt der Atemluft an diesen Bleispuren zu bestimmen, müßte die Luft mit geeigneter Geschwindigkeit durch sehr dichte Wattefilter angesaugt und der Filterrückstand analysiert werden, worüber ich bisher keine Untersuchungen angestellt habe.

Beitrag zur Beurteilung des Dulcins als künstliches Zuckerersatzmittel vom hygienischen Standpunkte.

Von

Dr. med. **W. A. Uglow,**

Professor am chemisch-pharmazeutischen Institut.

(Aus dem Hygienischen Institut der Militär-Medizinischen Akademie in Leningrad. Direktor Prof. Dr. med. et phil. G. W. Chlopin).

(Bei der Redaktion eingegangen am 8. Juli 1924.)

Das Dulcin wurde wie Sacharin als künstliches Zuckerersatzmittel vorgeschlagen.

In chemischer Hinsicht ist Dulcin bekanntlich ein Abkömmling des Para-amido-phenols ($C_6H_4OHNH_2$) und wird gewöhnlich als Para-phenatol-Karbamid aufgefaßt:

$$CO\langle {NH - C_6H_4O - C_2H_5 \atop NH_2}$$

Es ist ein weißes kristallinisches Pulver (rombische Nadeln und Plättchen), das bei 173° C schmilzt. Es löst sich bei 8—10° C in 800 Teilen, bei 15—18° C in 700 Teilen und bei 100° C in 50 Teilen Wasser. Es löst sich bei gewöhnlicher Temperatur in 25 Teilen und bei 45° C in 80 Teilen 90proz. Alkohols. Ebenfalls löst es sich in Essigsäureäthyläther. Schwerer löslich ist es in Äther, Benzol und Chloroform und vollständig unlöslich in Petroleumäther.

Dulcin besitzt einen viel angenehmeren süßen Geschmack als Sacharin und ist 200mal süßer als Rohrzucker. Infolgedessen wird es zu den gefährlichen Konkurrenten der Zuckerindustrie gerechnet.

In chemischer wie auch pharmakologischer Hinsicht steht Dulcin in naher Verwandtschaft zu Phenazetin, da es zu jenen Abkömmlingen des Amido-phenols gezählt wird, denen man den Namen Phenetidine zuerteilt. Das Phenetidin s. str., der Äthyläther des Amidophenols von der Formel $NH_2C_6H_4OC_2H_5$, wird in der Medizin nicht verwendet, da es giftige Eigenschaften ausübt und Hämoglobinemie, Zyanose, starkes Schwitzen, Nephritis u. dgl. hervorruft. Dagegen findet Phenazetin als Antipyretikum Verwendung, da es weniger giftig ist als andere dieselbe Eigenschaft besitzende Abkömmlinge des Anilins, z. B. als Antifebrin Trotzdem ruft auch Phenazetin manchmal Vergiftungen, besonders bei Kindern wie auch bei Erwachsenen, deren Organismus durch ungenügende Ernährung geschwächt ist, hervor.

Mangel an natürlichen Zuckermitteln während der Revolution in Rußland hatte eine weite Verwendung verschiedener Zuckerersatzmittel und vor allem Sacharin und etwas später Dulcin zu Folge. Im Jahre 1917 wurde ein Projekt zur fabrikmäßigen Herstellung des Dulcins vorgeschlagen, dessen Autoren das Dulcin als ein sehr gutes und vollkommen unschädliches Zuckerersatzmittel reklamierten. Dieses Projekt wurde gegen Ende des Jahres 1917 in dem Militärchemischen Komitee der chemischen Abteilung der Russischen Physikalisch-Chemischen Gesellschaft einer eingehenden Besprechung unterworfen. An den

Arbeiten des Komitees, welche die Frage zu beantworten suchte, ob Dulcin als Zuckerersatzmittel zu empfehlen wäre, beteiligten sich außer Chemiker auch noch Spezialisten auf dem Gebiete der Hygiene und der Pharmakologie. In einem schriftlichen Vortrage kommt dabei Prof. A. A. Lichatschoff, einerseits auf die Untersuchungen von Treipel sich stützend, welche zeigten, daß Dulcin in dem Organismus teilweise unter Bildung des giftigen Para-Aminophenols zerfällt, anderseits allgemeinen pharmakologischen Überlegungen gemäß zum Schluß, daß Dulcin nicht als vollkommen unschädliches Mittel angesehen werden darf und deswegen zum Genuß nur in beschränktem Maße und bei vollkommen gesundem Zustande des Organismus zugelassen werden könnte. Dabei machte Prof. A. A. Lichatschoff darauf aufmerksam, daß selbst kleinere Dosen von Dulcin bei systematischer Verwendung während längerer Zeit bei bestimmten pathologischen Zuständen des Organismus Vergiftungserscheinungen hervorrufen können. Das wird auch durch verschiedenes Verhalten von gesunden und kranken Subjekten gegenüber dem Dulcin nahestehenden Phenazetin bestätigt. Zum Schluß sprach der Referent die Meinung aus, daß der freie Verkauf von Dulcin gegenwärtig in Rußland zu verbieten wäre, besonders wenn man die schlechte Ernährung der Bevölkerung und die dadurch erleichterte toxische Wirkung der Gifte auf den Organismus berücksichtigt. Die Professoren N. P. Krawkoff und G. W. Chlopin stimmten dieser Meinung bei. Das chemische Komitee schloß sich der Meinung der Spezialisten an und teilte seinen Beschluß den interessierten Personen und Unternehmungen mit. Damit aber war die Frage über Dulcin nicht beendet. Im nächsten Jahre 1918 wurde sie abermals in Moskau in enormem Maßstab: „Projekt einer Organisation zur Herstellung von Dulcin mit einem Kostenvoranschlag von mehreren hundert Millionen Rubel" erörtert. Der Höchste Rat der Volkswirtschaft, dem das Projekt vorgelegt war, übergab es zur Begutachtung der Moskowischen Abteilung des vor kurzem gegründeten Russischen Wirtschaftlich-technischen Nahrungsmittel-Instituts. Letzteres rief eine Kommission aus Spezialisten zur Beratung des Projekts ein. Prof. W. S. Gulewitsch (Vorsitzender der Kommission) teilte der Mosk. Abteilung des Russ. Wirtschaftl.-Technischen Nahrungsmittel-Instituts mit, daß durch eine Reihe spezieller Experimente, die von der Kommission angestellt wurden, sich herausgestellt habe, daß Dulcin beim Kochen seiner neutralen, wie auch schwach sauren bzw. basischen Lösung unter Bildung toxischer Produkte — Para-amidophenol und Para-phenatedin — zerfällt (Prof. W. S. Gulewitsch und Prof. N. D. Zelinsky). Anderseits zeigten Versuche an Hunden, daß kleine Dosen von Dulcin Symptome einer Erkrankung mit Erbrechen hervorrufen, welche bei größeren Dosen bis zu 4 g sich verstärken. Gleichzeitig wurden im Harn Para-amido-phenol, Para-phenetedin und Gallenpigmente aufgefunden. Auf die Atmung, Blutdruck und Puls üben kleine Dosen von Duilcnj ast keinen Einfluß aus (Prof. Schaternikoff und Prof. Tschirwinsky). Alles oben Erwähnte veranlaßte die Kommission zum Beschluß, daß das Dulcin nicht als eine vollkommen unschädliche Substanz angesehen werden darf. Der Rat des Russ. Wirtschaftl.-Techn. Nahrungsmittel-Instituts stimmte der Meinung der Kommission zu, und fand es unmöglich, den Genuß des Dulcins als ein Zuckerersatzmittel der Bevölkerung, selbst unter gewissen Beschränkungen, zu empfehlen. Dieser Beschluß des Komitees wurde der Regierung mitgeteilt, welche alsdann das Projekt der Fabrikation des Dulcins als Zuckerersatzmittel ablehnte.

Außer dem Dulcin wird in den Handel noch ein Präparat von derselben Zusammensetzung und Eigenschaft unter dem Namen Sukrol gebracht. Dulcin und Sukrol unterscheiden sich nur nach der Art ihrer Darstellung.

Dulcin wird nach Berlinerblau durch Einwirkung einer Lösung von zyansaurem Kalium auf den salzsauren Amido-phenetol (phenetedin) nach der folgenden Gleichung hergestellt[1]):

$$C_6H_4 \cdot NH_2 \cdot O \cdot C_2H_5 \cdot HCl + KCNO = CO\begin{matrix} \diagup NH_2 \\ \diagdown NH \end{matrix} \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot C_2H_5 + KCl$$

Salzsaures Äthylester des Amido-phenols. Dulcin.

1) Journal f. prakt. Chem. 1884, N. 1, S. 30—97.

Sukrol wurde von demselben Autor erhalten, indem er gasförmigen Phosgen auf Para-phenetidin einwirken ließ und das dabei erhaltene Zwischenprodukt durch Behandlung mittelst Ammoniak in Sukrol nach der folgenden Gleichung überführte[1]).

$$1.\ C_6H_4\langle{}^{O \cdot C_2H_5}_{NH_2} + COCl_2 = C_6H_4\langle{}^{O \cdot C_2H_5}_{NH \cdot COCl} + HCl$$

Para-phenetidin Phosgen Zwischenprodukt

$$2.\ C_6H_4\langle{}^{O \cdot C_2H_5}_{NH \cdot COCl} + NH_3 = C_6H_4\langle{}^{O \cdot C_2H_5}_{NH \cdot CO \cdot NH_2} + HCl$$

Das letzte Verfahren zur Herstellung des Dulcins erwies sich als technisch billigeres und bequemeres und das nach ihm hergestellte Produkt erhielt den Namen Sukrol. Es ist von Interesse, zu bemerken, daß auch beim Ersatz der Äthylgruppe im Dulcin durch Methyl eine Verbindung von süßem Geschmack, Paranisol-Karbamid, erhalten wird.

Nach der letzterwähnten Reaktion, aber bei Einwirkung des Phosgens auf Para-phenetidin unter anderen Bedingungen, gelang es Toms, Diphenetol-karbamid, eine Verbindung, die keinen süßen Geschmack besitzt, herzustellen. Diphenetol-karbamid geht bei Zusatz einer äquimolekularen Menge von Harnstoff in einem Autoklav bei 160° in Dulcin über nach der Gleichung[2]):

$$CO\langle{}^{NH \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot C_2H_5}_{NH \cdot C_6H_4O \cdot C_2H_5} + CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2} = 2CO\langle{}^{NH_2}_{NH \cdot C_6H_4O \cdot C_2H_5}.$$

Das in neuerer Zeit in den Handel gelangende Dulcin wird nach dem Verfahren von Toms hergestellt.

Über die Einwirkung des Dulcins auf die lebende Zelle und auf den Organismus findet man in der Literatur nur lückenhafte und einander widersprechende Angaben. Die Insekten vermeiden stets, das Dulcin zu genießen, Hunde, Enten und Sperlinge dagegen verzehren es ohne schädliche Nachwirkungen (Neumann und Wender[3])). Selbst bei Dosen von 0,3—0,5 g konnten es die oben erwähnten Autoren im Harn nicht auffinden und schlossen daraus, daß es im Organismus eine Spaltung erleidet.

Nach Paschkis[4]) konnten bei Dosen von 0,6 g Spuren von Dulcin im Harn nachgewiesen werden und dabei wurde ein allgemeines Unwohlsein und Magenbeengung beobachtet.

Anderseits gaben A. Kossel und Ewald[5]) Hunden, welche 20—25 kg wogen, während ca. 3 Wochen täglich Dosen von 0,4 und 1,5—2,0 g Dulcin und konnten dabei keine schädliche Wirkung bemerken. Nur bei Vergrößerung der Dosen bis zu 4 g pro Tag fingen die Hunde an, das Essen aufzugeben, wurden sehr mager und in ihrem Harn konnte man Galle nachweisen. Einmalige Einnahme von 10 g Dulcin rief Erbrechen hervor, ohne längere Gesundheitsschädigung.

Stahl[6]) und Kobert[7]) halten das Dulcin, wenigstens in den Dosen, in welchen es gewöhnlich als Arzneimittel in der Praxis Verwendung findet, für unschädlich.

Was das weitere Verhalten von Dulcin im Organismus anbelangt, so findet man darüber in der Literatur nur eine einzige Arbeit. G. Treipel[8]) teilt in einer kleinen Abhandlung mit, daß Dulcin im Organismus in Para-amidophenol oder Azetyl-amido-phenol zerfällt, welche als Blutgifte und Antipyretica be-

1) Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft 1892. 25. 824.
2) Ibid 1890. 3. 137.
3) Zeitschr. f. Nahrungsuntersuchung, Hygiene und Warenkunde 1893, S. 237.
4) Therapeut. Blätter 1892, N. 8.
5) Du Bois-Reymonds Archiv 1893, S. 389.
6) Berichte der deutsch. Pharm. Gesellschaft 1893, S. 141.
7) Russ. pharm. journ. 1895, 44, S. 405.
8) Münch. Mediz. Wochenschrift 1897, 44, S. 12.

kannt sind. Unter deren Einwirkung wurde die Bildung des Methaemoglobin im Blute beobachtet. Die Untersuchung des Blutes auf die Zerfallsprodukte des Dulcins gab Treipel wechselnde Resultate, was ihn zu dem Schlusse führte, daß das Dulcin nicht immer im Organismus schädliche Zerfallprodukte bildet, was auch die verschiedene Beurteilung der Einwirkung des Dulcins auf den Organismus verursache.

Nach Ginsberg wirken die Zerfallprodukte des Dulcin-Paramido-phenol in Dosen von 0,5—1,0 g als starke Antipyretica und Analgetica und tritt bei Hunden 0,5—1,0 g Paraamido-phenols pro Kilo des Gewichtes die Bildung des Methaemoglobins im Blut hervor.

Aldehoff[1]) fand, daß Dulcin bei den Versuchstieren Gelbsucht und andauernden Marasmus hervorruft, weshalb Jaksch[2]) größte Vorsicht bei Verwendung des Dulcins am Krankenlager empfiehlt.

Trotz allem Angeführten konnte vom wissenschaftlichen Standpunkte aus die Einwirkung des Dulcins auf den Organismus nicht als vollkommen aufgeklärt angesehen werden. Deswegen unternahm ich auf Veranlassung und unter Leitung des Prof. G. W. Chlopin in dem Hygienischen Laboratorium der Militär-Medizinischen Akademie eine systematische Untersuchung in dieser Richtung nach demselben Programm, wie eine analoge Untersuchung von uns über Sacharin durchgeführt worden war[3]).

Einwirkung des Dulcins auf Bakterien. Die Einwirkung des Dulcins auf Bakterien, niedere Organismen und Verdauungsfermente wurde nicht näher untersucht. Letzteres ist besonders deshalb wichtig, weil die Mehrzahl von chemischen Agentien zu gleicher Zeit parasitotrop wie auch organotrop sind, wie wir es im Falle von Sacharin feststellen konnten.

Die Einwirkung der Dulcinlösungen auf Bacterium coli commune wurde nach der Methode von Esmarch und Rideal-Walker untersucht. In beiden Fällen fielen die Resultate negativ aus. Die Dulcinlösungen in Verdünnung 1:1600 bis 1:6400 üben keinen schädlichen Einfluß auf das b. coli aus.

Die Wirkung des Dulcins auf das proteolytischeFerment des Magensafts. Diese Untersuchungen wurden nach der Methode von Mett-Samoiloff, auf dieselbe Weise, wie mit Sacharin durchgeführt. Der natürliche Magensaft wurde aus dem Institut von Akad. J. Pawlow erhalten.

I. Es wurden für den Versuch 4 Büchsen genommen, in welche je 3 Röhrchen von Mett, 2 cm lang und 1 cm im Durchmesser mit koaguliertem Hühnereiweiß gelegt wurden. Die Verdauung dauerte 20 Std. bei 37° C.

1. Kontrollbüchse: In die Büchse wurden 5 ccm verdünnter 1:1-Magensaft und 5 ccm Wasser eingegossen. Nach 24 Std. wurden 31 mm Eiweis verdaut.

2. Büchse: Dulcinlösung 1:800 (gesättigt) . . . 5 ccm.
Natürl. Magensaft 1:1 . . . . 5 ccm.

Nach 20 Std. wurden bei Dulcinkonzentration 1:1600 28 mm Eiweiß verdaut, d. h. um 10% weniger.

1) Therapeut. Monatschrift f. 1894. 8. S. 71.
2) v. d. Jaksch, Die Vergiftungen 1910, S. 372.
3) W. Uglow, Archiv f. Hygiene 1924.

3. Büchse: Dulcinlösung 1:800 . . . . 2,5 ccm.
Destilliertes Wasser . . . . 2,5 ccm.
Natürl. Magensaft 1:1 . . . . . . 5 ccm.

Nach 20 Std. (Dulcinkonzentration 1:3200) 29,5 mm Eiweiß verdaut, d. h. um 5% weniger als im Kontrollversuch.

4. Büchse: Dulcinlösung 1:800 . . . . 1,25 ccm.
Destilliertes Wasser . . . . 3,75 ccm.
Natürl. Magensaft 1:1 . . . . . . 5 ccm.

Nach 20 Std. (Dulcinkonzentration 1:6400) wurden 31 mm Eiweiß verdaut, d. h. ebensoviel wie im Kontrollversuch.

II. Der Versuch dauerte ebenfalls 20 Std. bei 35° C. In jede Büchse wurden 3 Mettsche Röhrchen gelegt. Magensaft konzentrierter.

1. Kontrollbüchse: Natürl. Magensaft . . . . . . 3 ccm.
Destilliertes Wasser . . . . . . 7 ccm.

Nach 20 Std. 44,5 mm Eiweiß verdaut.

2. Büchse: Dulcinlösung 1:800 . . . . . . 5 ccm.
Destilliertes Wasser . . . . . . 2 ccm.
Natürl. Magensaft . . . . . . 3 ccm.

Nach 20 Std. (Dulcinkonzentration 1:1600) 40,5 mm Eiweiß verdaut, d. h. um 9% weniger als im Kontrollversuch.

3. Büchse: Dulcinlösung 1:800 . . . . . . 2,5 ccm.
Destilliertes Wasser . . . . . . 4,5 ccm.
Natürl. Magensaft. . . . . . . 8 ccm.

Nach 20 Std. (Dulcinkonzentration 1:3200) 43,5 mm Eiweiß verdaut d. h. um 2,3 % weniger als im Kontrollversuch.

4. Büchse: Dulcinlösung 1:800 . . . . . . 1,25 ccm.
Destilliertes Wasser . . . . . . 5,75 ccm.
Natürl. Magensaft . . . . . . 3 ccm.

Nach 20 Std. (Dulcinkonzentration 1:6400) 44,5 mm Eiweiß verdaut, d. h. ebensoviel wie im Kontrollversuch.

Beide Versuchsreihen zeigen, daß Dulcinlösungen 1:1600 und 1:3200 auf die Magenverdauung hemmend wirken, Dulcinlösung 1:6400 aber keine hemmende Wirkung auf das proteolytische Ferment des Magensaftes ausübt.

Zum Ansüßen der Getränke müßte eine Dulcinkonzentration von ca. 1 : 3000 angewandt werden, welche schon imstande ist, die proteolytische Wirkung des Pepsins herabzusetzen.

Salkowsky behauptet, daß Süßstoffe, wie z. B. Zucker, schon an und für sich die Magenverdauung hemmen. Diese Angaben sind aber nur für Versuche auf den ganzen lebenden Organismus gültig, wo die Sekretion und Beschaffenheit des sog. „psychischen" Magensafts durch den Geschmack stark beeinflußt wird. Bei Versuchen in vitro aber ist es selbstverständlich unmöglich, von der Bedeutung des süßen Geschmacks und von irgendwelcher analoger Wirkung des Dulcins und des Zuckers zu sprechen.

Die Wirkung der Dulcinlösungen auf die Lipase des Bauchspeicheldrüsensaftes. Die Untersuchungen wurden auf dieselbe Weise durchgeführt, wie man im Institut von Akad. J. P. Pawlow den Einfluß der Galle auf die Arbeit des Bauchspeicheldrüsensafts zu bestimmen pflegt. Die Versuche wurden mit natürlichem Bauchspeicheldrüsensaft des Hundes angestellt, welcher aus dem Pawlowschen Institut stammte. Das Prinzip der Methode besteht in der Bestimmung der Menge

von freien Buttersäure, welche unter dem Einfluß der Lipase des Bauchspeicheldrüsensaftes auf das Monabutyrin entsteht, mit Hilfe einer N/20 Ätznatronlösung. Dieses künstlich hergestellte und in Wasser lösliche Fett (bis zu 1%) wird durch die Lipase bei Anwesenheit von künstlichen Süßstoffen in Glyzerin und Säure zersetzt. 1% Phenolphtaleinlösung wurde als Indikator angewandt. Kohlensäure wurde gleichzeitig aus allen Büchsen, nach ihrer Herausnahme aus dem Brutofen durch 1 Minute langes Kochen der Mischung verjagt. Die Titration wurde in heißem Wasser durchgeführt. Die Notwendigkeit solch einer Modifikation wird durch die allgemeine Regel des Titrierverfahrens mit Phenolphtalein bei Anwesenheit von Kohlensäure hervorgerufen.

1. Kontrollversuch: Die Kontrollbüchse wurde mit folgender Mischung gefüllt:

Destilliertes Wasser	5 ccm.
Monobutyrin 1%	5 ccm.
Natürl. pankreat. Saft	1 ccm.

Nach 4stündigem Stehen wurden zur Neutralisation der freigesetzten Buttersäure 22 Tropfen einer N/20-Ätznatronlösung verbraucht, welche aus einer Bürette zugegossen wurde.

2.

Dulcin 1:800	5 ccm.
Monobytrin 1%	5 ccm.
Natürl. pankreat. Saft	1 ccm.

Nach 4stündigem Stehen wurden zur Neutralisation der Buttersäure 16 Tropfen einer N/20-Ätznatronlösung verbraucht. Die Konzentration des Dulcins betrug 1:1760.

3.

Dulcin 1:800	2,5 ccm.
Destilliertes Wasser	2,5 ccm.
Monobutyrin 1%	5,0 ccm.
Natürl. pankreat. Saft	1,0 ccm.

Nach 4stündigem Stehen wurden zur Neutralisation der Buttersäure 19 Tropfen einer N/20-Ätznatronlösung verbraucht. Die Konzentration des Dulcins betrug 1:3540.

4.

Dulcin 1:800	1,25 ccm.
Destilliertes Wasser	3,75 ccm.
Monobutyrin 1%	5,0 ccm.
Natürl. pankreat. Saft	1,0 ccm.

Nach 4stündigem Stehen wurden zur Neutralisation der freigesetzten Buttersäure 20 Tropfen einer N/20-Ätznatronlösung verbraucht. Die Konzentration des Dulcins betrug 1:7000.

Es erhellt aus diesen Experimenten, daß Dulcinlösungen von 1:1760 bis 1:7000 eine hemmende Wirkung auf die Lipase des Bauchspeicheldrüsensafts ausüben. Bei einer Dulcinkonzentration von 1:1760 wird die Verdauungskraft um 27%, bei 1:3500 um 14% und bei 1:700 um 9% herabgesetzt. Diese Wirkung ist also bedeutend zu bezeichnen.

Einfluß des Dulcins auf das diastatische Ferment. Da mir kein frischer Bauchspeichedrüsensaft mehr zur Verfügung stand, wurde zu dieser letzten Versuchsreihe die Diastase von Parke-Davis angewandt. Die Büchsen wurden mit 25 ccm einer 1proz. Reisstärkelösung gefüllt; in die erste von ihnen wurde alsdann 25 ccm destilliertes Wasser, in die zweite 25 ccm einer 1:800 Dulcinlösung, in die dritte dieselbe Menge einer 1:1600 Dulcinlösung und in die vierte dieselbe Menge einer 1:3200 Dulcinlösung

zugesetzt. Somit betrugen die definitiven Dulcinkonzentrationen rp. 1:1600, 1:3200 und 1:6400. In jede Büchse wurde alsdann je eine Diastasentablette, d. h. 0,165 g Ferment, gegeben. Der Inhalt der Büchsen wurde sorgfältig durchgemischt und bei 20° C 24 Stunden lang stehen gelassen. Am nächsten Tage wurde die Menge der entstandenen Maltose nach Wein-Fahrensteiner bestimmt. Es wurden folgende Mengen der Maltose gefunden: in der Kontrollbüchse, ohne Dulcin, — 234 mg; in der zweiten Büchse (1:1600 Dulcin) — 174 mg, d. h. um 26% weniger; in der dritten Büchse (1:3200 Dulcin) — 192 mg, d. h. 18% Defizit; in der Büchse mit 1:6400 Dulcinkonzentration — 230 mg, bei einem Defizit von 2%.

Somit rührt eine der Ursachen der schädlichen Wirkung des Dulcins von seinem hemmenden Einfluß auf die Fermente her.

Die Wirkung des Dulcins auf niedere Krustazeen. Zu Teichwasser, welches bedeutende Mengen von umherschwimmenden Zyklopen (Cyklops quadricornis) enthielt, welche mit unbewaffnetem Auge sichtbar waren, wurden verschiedene Mengen einer bei 60° C gesättigten (d. h. 0,5%) Dulcinlösung in demselben Teichwasser hinzugesetzt. Es wurden, um endgültige Dulcinkonzentrationen von 1:800, 1:1600, 1:3200 und 1:4800 zu erhalten, 25 ccm, rp. 12,5 ccm, rp. 6,25 ccm, rp. 4,6 ccm, der 0,5proz. Dulcinstammlösung genommen und in einem Meßzylinder, mit zyklopenhaltigem Wasser bis auf 100 ccm verdünnt. Der Inhalt der Zylinder wurde sofort, um die schädliche Wirkung der Erwärmung zu vermeiden, in Eiswasser, welches für die Zyklopen unschädlich ist, abgekühlt. Es hat sich dabei herausgestellt, daß sämtliche Dulcinlösungen (1:800, 1:1600, 1:3200, 1:4800) binnen 24 Stunden alle Zyklopen getötet haben; letztere lagen unbeweglich am Boden der Gefäße, welche die Dulcinlösungen enthielten. In den Kontrollgefäßen, im Gegenteil, bewegten sich die Zyklopen viele Tage hindurch lebhaft. Man konnte aber bei diesen Versuchen eine gewisse Gewöhnung der Zyklopen an Dulcin feststellen. Wenn man z. B. die Versuchstiere der Wirkung einer sehr schwachen (etwa 1:6400) Dulcinlösung aussetzt, und die Dulcinkonzentration allmählich binnen mehrerer Tage durch Zusatz der konzentrierten Stammlösung bis zur toxischen, z. B. 1:3200, steigert, so erwiesen sich die Zyklopen widerstandsfähiger und können längere Zeit am Leben erhalten bleiben, als wenn sie auf einmal in die stärkere Dulcinlösung eingelegt wären. Die Fortpflanzung der Zyklopen wird schon durch Dulcinkonzentrationen von 1:10000 und 1:15000, im Vergleich mit parallel geführten Kontrollversuchen, gehemmt. Es konnte somit die schädliche Wirkung des Dulcins, nicht nur auf Fermente, sondern auch auf ganze lebende Organismen festgestellt werden.

Die Wirkung von verdünnten Säuren und Alkalien auf Dulcinlösungen. Die Wirkung des Dulcins und seiner Zufallsprodukte auf das Blut. Es wurde bereits erwähnt, daß die giftige Wirkung des Dulcins auf den tierischen Organismus auf die Entstehung von Methaemoglobin zurückgeführt wird. Um diese toxische Wirkung näher zu erforschen, haben wir Versuche angestellt, das Dulcin durch Wirkung von verdünnten Säuren und Alkalien zu zersetzen. Weiterhin wurde die Wirkung dieser Zerfallprodukte auf das Blut untersucht.

I. Versuchsreihe[1]). In einem Kolben wurde 75 ccm einer gesättigten (1:800) Dulcinlösung und 25 ccm einer normalen Ätznatronlösung gegeben. Das Gemisch wurde 2½ Stunden lang an einem Rückflußkühler gekocht, wobei es sich etwas gelblich färbte, und alsdann mit N/2 Phosphorsäure (Lackmus als Indikator) genau neutralisiert. 4 ccm der neutralreagierenden Flüssigkeit wurden in ein Reagenzglas entnommen und mit 2 ccm einer Hämoglobinlösung versetzt, welche aus 20 Tropfen Blut und 100 ccm destilliertem Wasser hergestellt worden war. Darauf wurde das Reagenzglas in einen Blutschrank bei 37° C gestellt. Die spektroskopische Untersuchung des Gemisches aus Blut und Dulcinzersetzungsprodukten sofort nach dessen Herstellung ergab das typische Oxyhaemoglobinspectrum. Nach 24stündigem Stehen im Blutschrank trat aber das Methaemoglobinspektrum deutlich zum Vorschein. Bei Zusatz von Ammoniumsulfid erhielt man das Spektrum des reduzierten Haemoglobins. Es wurden außerdem zweierlei Kontrollversuche durchgeführt. Die eine Kontrollmischung im Reagenzglas wurde nach demselben Verfahren hergestellt mit dem Unterschiede, daß statt 75 ccm Dulcinlösung dieselbe Menge destilliertes Wasser gewommen wurde, welche mit 25 ccm der normalen Natronlauge versetzt, ebenso lange gekocht und mit Phosphorsäure neutralisiert wurde usw. In diesem Kontrollreagenzglas konnte das Methaemoglobin nicht nachgewiesen werden; sogar nach mehrtägigem Stehen im Blutschrank konnte noch das Spektrum des Oxyhaemoglobins konstatiert werden. Ein anderes Kontrollreagenzglas enthielt 4 ccm einer Dulcinlösung 1:800 und 2 ccm der obenerwähnten Hämoglobinlösung. In diesem Falle konnte man ebenfalls keine Entstehung des Methaemoglobins feststellen. Somit ist das Dulcin selbst nicht imstande, die Bildung des Methaemoglobins hervorzurufen.

II. Versuchsreihe. Die oben beschriebene Versuchsanordnung wurde mit einer schwächeren Alkalilösung wiederholt. Es wurden 10 ccm einer N/2 Ätznatronlösung mit 15 ccm destilliertem Wasser verdünnt und mit 75 ccm der Dulcinlösung 1:800 2½ Stunden mit dem Rückflußkühler gekocht. Das Gemisch färbte sich ebenfalls etwas gelblich. Im übrigen war das Verfahren dasselbe. Auch in diesem Falle wurde die Entstehung des Methaemoglobin konstatiert, während letzteres in analog angeordneten Kontrollversuchen nach dreitägigem Stehen vermißt wurde.

III. Versuchsreihe. 1. Es wurden zum Vergleich Versuche mit Vermischung von Haemoglobin mit Antifebrin angestellt. Letzteres ist bekanntlich ein Antipyreticum, dessen chemische Konstitution dem Dulcin nahe verwandt ist. Antifebrinvregiftungen können oft am Krankenlager beobachtet werden und pflegen sich in starkem Schwitzen, Fieberschauer, Zyanose und Kollaps zu äußern. Die dabei auftretende Methaemoglobinämie und Zyanose werden durch die Anilingruppe des Antifebrins verursacht (Antifebrin-Azetanilid, $C_6H_5NHCH_3CO$). Wir konnten in unseren Versuchen stets die Entstehung des Methaemoglobins im Blute spektroskopisch nachweisen.

---

[1]) Sämtliche Versuche waren mit Anwendung steriler Gefäße durchgeführt.

2. Ähnliche Versuche wurden noch mit Diamidophenol ($C_6H_3(NH_2)_2)OH$ angestellt. Das Diamidophenol ruft schon in der Kälte nach wenigen Minuten eine scharf ausgesprochene Bildung des Methaemoglobins hervor.

IV. Versuchsreihe. 4 ccm einer physiologischen Natriumchloridlösung (0,8%) wurden mit einem Tropfen Blut vermischt und im Brutofen als Kontrolle 2 Tage lang gehalten. Gleichzeitig wurde eine Dulcinlösung 1:800 in 4 ccm physiologischer Kochsalzlösung angefertigt, mit einem Tropfen Blut vermischt und ebenfalls im Brutschrank bei 37° C 2 Tage lang gehalten. In diesem Falle konnte eine schwache Hämolyse konstatiert werden, nicht aber im Kontrollversuch.

V. Versuchsreihe. 75 ccm der Dulcinlösung wurden, wie oben erwähnt, mit 25 ccm einer normalen Ätznatronlösung am Rückflußkühler 2½ Stund gekocht und mit Phosphorsäure neutralisiert. In der Mischung wurde so viel Kochsalz gelöst, um eine 0,8%-Lösung zu erhalten. 4 ccm der erhaltenen Mischung wurden im Reagenzglas mit einem Tropfen Blut versetzt und im Brutschrank bei 37° C 24 Stunden gehalten. Es konnte nach dieser Zeitdauer sowohl makro- als auch mikroskopisch eine scharf ausgesprochene Agglutination der Erythrozyten beobachtet werden, aber keine Hämolyse. Zum Kontrollversuch wurde folgende Mischung angefertigt: 75 ccm destilliertes Wasser (an Stelle der Dulcinlösung) und 25 ccm einer normalen Ätznatronlösung wurden 2½ Stunden am Rückflußkühler gekocht und mit Phosphorsäure genau nuetralisiert (Lackmus als Indikator). Der Mischung wurde bis 0,8% Natriumchlorid zugesetzt. Daraus wurde die Mischung mit einem Tropfen Blut angefertigt. Nach 1—2tägigem Stehen im Brutschrank konnte die Agglutination weder makro- noch mikroskopisch konstatiert werden. Dieselben Resultate wurden bei der Wiederholung dieser Versuche stets erhalten. Somit besitzen die Zersetzungsprodukte des Dulcins die Fähigkeit, die Oberflächenspannung des untersuchten Emulsoids zu stören.

Es scheint also, daß das Dulcin selbst und dessen Zersatzprodukte eine verschiedene Wirkung auf das Blut haben. Das Dulcin ist nicht imstande, die Bildung des Methaemoglobins zu verursachen, wohl aber seine Zersetzungsprodukte; das Dulcin kann die Hämolyse hervorrufen, seine Zersetzungsprodukte aber die Agglutination der Erythrozyten. Es wäre von Interesse, dieselben Erscheinungen im Organismus der mit Dulcin vergifteten Tiere zu studieren; ob diese Befunde nur bei einer Versuchsanordnung in vitro gültig und deshalb nur eine theoretische Bedeutung haben.

Untersuchung der Zersetzungsprodukte des Dulcins. Wir haben versucht, an Hand der untenbeschriebenen qualitativen Reaktionen auf die Amidophenole, die chemische Natur der Dulcinzersetzungsprodukte, welche beim Kochen mit schwachen Alkalien entstehen, näher zu bestimmen.

1. Die Bildung des roten Oxyazofarbstoffes. 10 ccm der mit Natronlauge gekochten und neutralisierten Dulcinlösung wurden mit einem Tropfen konzentrierter Salzsäure (37% HCl) und dann mit 2 Tropfen 1proz. Natriumnitritlösung ($NaNO_2$) und 3—4 Tropfen einer alkalischen x-Naphtollösung versetzt.

Die Anwesenheit der Amidophenole ruft das Auftreten einer roten Färbung, infolge der Entstehung des Oxyazofarbstoffes, hervor.

Um die Zersetzungsprodukte des Dulcins im Harne der Versuchstiere (s. unten) nachzuweisen, verfuhr ich nach der Vorschrift von S. Fraenkel[1]) folgendermaßen:

Der Harn wurde mit 2 Tropfen Salzsäure versetzt und auf 0° abgekühlt; es wird weiterhin eine 1proz. Natriumnitritlösung zugegossen und die Mischung unter steter Abkühlung, mit alkalischer x-Naphtollösung vorsichtig überschichtet. Es entsteht dabei eine Rotfärbung, welche bei Ansäuerung mit Salzsäure zu einer violetten wird. Die Reaktion verläuft augenscheinlich folgendermaßen: unter dem Einfluß der salpetrigen Säure werden die Zersetzungsprodukte des Dulcins-phenetidin diazotiert und bilden weiterhin den roten Oxyazofarbstoff — Oxyazophenol — mit verschiedenen farbigen Nuancen.

1. $C_6H_5\,NH_2HCl + HNO_2 = 2\,H_2O + C_6H_5N_2Cl$,
Salzsäure Anilin — Diazoniumchlorid

2. $C_6H_5N_2Cl + NaOH = C_6H_5N_2OH + NaCl$
Benzoldiazohydrat

3. $C_6H_5N_2OH + C_6H_5OH = C_6H_5N_2NC_6H_4OH + H_2O$
Oxyazobenzol.

II. Die Bildung des blauen Indophenolfarbstoffs. 3 ccm Dulcinlösung werden mit 1 ccm Salzsäure (37%) 1 Minute lang gekocht, abgekühlt und mit einigen Tropfen 5%-Phenol und frisch hergestellter Chlorkalklösung versetzt. Nach gründlichem Schütteln erhält man eine violette Färbung, welche allmählich intensiver wird. Bei Zusatz von Ammoniak und Durchschütteln färbt sich die Mischung rot, grün oder blau, wegen der Entstehung des blauen Indigofarbstoffes.

Die Reaktion verläuft folgendermaßen:

1. $C_6H_5NH_2 + O = C_6H_4OHNH_2$ (para Amidophenol),

2. $C_6H_4NH_2OH + O_2 + C_6H_5OH = \underbrace{NH_2C_6H_4OC_6H_4OH + 2\,H_2O}_{\text{Indophenol}}$

Eine 3. Reaktion (Bildung eines grünen Farbstoffes) mit alkoholischer Ferrichloridlösung wurde zwar geprüft, erwies sich aber als unbrauchbar, wegen ihrer ungenügenden Empfindlichkeit.

Die Anwendung der beiden ersterwähnten Reagentien hat es aber ermöglicht, zu beweisen, daß die Dulcinlösung durch ein 2½stündiges Kochen mit schwachen Alkalien (1%—0,5%) oder ganz ebenso mit schwachen Säuren (25 ccm N/1-Schwefel- oder Phosphorsäure + 75 ccm einer Dulcinlösung 1:800) unter Bildung von giftigem p-Amidophenol und (wahrscheinlich) Phenetidin zersetzt wird. Die Bildung von Methaemoglobin in Blut, welches spektroskopisch nachgewiesen werden kann, muß diesen Zersetzungsprodukten zugeschrieben werden. Es sei hier noch vermerkt, daß unser Dulcinpräparat keine Indophenolreaktion gab, weder nach Kochen in neutraler Lösung, noch nach 5 Minuten langem Kochen mit 0,2%-Natronlauge. Somit konnte ich in dieser Hinsicht die oben erwähnten Angaben

1) Sigismund Fraenkel, Die Arzneimittelsynthese 1912, S. 270.

von Prof. Gulewitsch und Zelinsky nicht bestätigen. Ich möchte außerdem noch folgender Beobachtung Erwähnung tun: bei längerem Einfluß des Lichtes färben sich Dulcinlösungen rot-violett und geben bei Anwendung der ersten Reaktion eine schnell verschwindende purpurne Färbung.

Tierversuche. Als geeignetste Versuchstiere haben sich Katzen erwiesen, welchen man per os bedeutende Mengen Dulcin in der Milch verabreichen kann. Zuerst wurden den Versuchstieren je 0,036 g Dulcin (gleiche Teile Milch und Dulcinlösung) per Kilo Gewicht verfüttert. Nach 2 Wochen wurde die Dose bis 0,05 g per Kilo gesteigert. Dabei wurde der Harn auf die Amidophenole untersucht. Ich konnte dabei nur an einer jungen Katze nach 1 Monate langer Dulcinfütterung folgende krankhafte Erscheinungen beobachten: das Gewicht des Versuchstieres war gesunken, der Appetit war verschwunden, so daß das Tier weder Milch noch Fleisch genoß. Es regte sich kaum und war sehr schläfrig. Schnauze und Ohren wurden zyanotisch, die Temperatur aber, im Rectum gemessen, blieb normal. Im Harn konnten Amidophenole konstatiert werden, aber keine Gallenpigmente. In toto hat dieses Versuchstier während 5 Monate 2,4 g Dulcin erhalten. Diese Menge des Süßstoffs genügte also, um die erwähnten krankhaften Erscheinungen hervorzurufen. Dabei sprachen Zyanose, normale Temperatur und Ausscheidung durch Harn von Amidophenolen unzweideutig für eine Blutvergiftung durch diese Stoffe, als Ursache der Erkrankung.

Für eine weitere Versuchsserie wurden weiße Mäuse verwendet, welche ebenfalls mit Dulcin und Milch gefüttert wurden. Jedes Tier bekam täglich je 2 mg Dulcin. Den Versuchstieren wurde die Schwanzspitze über einem Reagenzglas mit destilliertem Wasser abgeschnitten. Das mit Wasser verdünnte Blut wurde auf Methaemoglobin spektrokopisch untersucht. Die Anwesenheit von Methaemoglobin wurde bei zwei Mäusen, vor ihrem Tode nach 2 Wochen langer Fütterung, vollkommen deutlich nachgewiesen. Die verabreichte Dulcinmenge betrug ungefähr 0,1 g pro Kilo täglich.

Zusammenfassung.

Wenn wir die Resultate unserer Untersuchungen zusammenfassen und mit den Angaben anderer Autoren vergleichen, können wir folgende Schlüsse ziehen:

1. Das Dulcin besitzt, im Gegensatz zu Sacharin, keine bakterizide Wirkung, sogar den nicht sporogenen Bakterien (wie bact. coli commune) gegenüber.

2. Das Dulcin tötet kleine Krustazeenarten in Verdünnungen bis 0,02% und hemmt ihre Fortpflanzung in Verdünnungen bis 0,007%.

3. Das Dulcin hat einen hemmenden Einfluß auf die Fermente: einen schwachen auf die Eiweißverdauung durch Pepsin; einen bedeutenden auf die Fettspaltungen durch Lipase des Bauchspeicheldrüsensaftes und auf die amylolytische Wirkung der Diastase.

4. Das Dulcin wird durch Kochen mit schwachen Alkalien (0,5% bis 1%) und Säuren ($\frac{1}{4}$—$\frac{1}{8}$ normale Schwefel- oder Phosphorsäure) zersetzt. Dabei entstehen Zersetzungsprodukte, welche das Oxyhaemoglobin in Methaemoglobin überführen; letzteres wurde spektroskopisch nachgewiesen.

5. Die Entstehung von Methaemoglobin wird auch durch Antifebrin und Diamidophenol verursacht.

6. Farbenreaktionen (Entstehung des roten Oxyazo- und des blauen Indophenolfarbstoffes) zeigen, daß beim, durch Säuren und Alkalien verursachten Zerfall, aus Dulcin Amidophenole entstehen (p-Amidophenol, Phenetidin), durch deren Wirkung Oxyhaemoglobin in Methaemoglobin übergeführt wird. Die giftige Wirkung des Dulcins auf Blut ist auf diese Zersetzungsprodukte zurückzuführen.

7. Im tierischen Organismus wird das per os eingeführte Dulcin auf dieselbe Weise zersetzt, wie durch Kochen mit Alkalien und Säuren; d. h. es entstehen Amidophenole, welche durch dieselben Reagentien im Harn nachgewiesen werden können.

8. Es werden bei Verabreichung von mittelgroßen Dulcinmengen ca. 0,1 g pro Kilo täglich) bei Versuchstieren sogar Erkrankungen beobachtet, welche durch die Entstehung von Amidophenolen erklärt werden. Diese letzteren verursachten die Bildung des Methaemoglobins im Blut.

Wir müssen somit, auf Grund der von uns erhobenen Befunde, das Dulcin zu den für das Blut giftigen Stoffen zählen und glauben, daß sein Gebrauch als Zuckerersatzmittel im Interesse der öffentlichen Gesundheitspflege verboten werden müßte.

Auf diese Art geben unsere Untersuchungen Belege für die Richtigkeit der Entscheidung des Russ. Wissensch. Technisch. Nahrungsmittel-Instituts, auf Grund der Arbeiten der Moskowischen und Beschluß der Leningrader Abteilungen dieses Instituts, welche am Anfange dieses Aufsatzes angeführt ist.

Über die M-Konzentration satzbildender Bakterien.

Von

Dr. Schokitschi Katzu.

(Aus dem Hygienischen Intitut der deutschen Universität in Prag. Vorstand: Prof. Bail.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 5. Oktober 1924.)

Jede Bakterienkultur auf genügendem Nährboden kann als eine aus gleichartigen Lebewesen bestehende Population betrachtet werden. Unter Population ist dabei eine unter gleichen äußeren Verhältnissen lebende Vielheit von Individuen zu verstehen. Sind die Individuen, wie bei einer Reinkultur alle von der gleichen Art und Rasse, so hängt die Bildung und jedes Geschehen in der Population einerseits von der Gestaltung der Lebensbedingungen, also der Umwelt ab, anderseits aber von den Besonderheiten der Bakterienart selbst. Das macht sich qualitativ in der besonderen Form des Aussehens der Population bemerklich (Trübung oder Satz und Hautbildung in flüssigen Nährböden), quantitativ in der Zahl, der die Population bildenden Einzelwesen, die als Populationsdichte zu bezeichnen ist.

Während man auf die qualitativen Besonderheiten, die Form der Kolonien auf festen, das Aussehen des „Wachstums" in flüssigen Nährböden schon lange sorgfältig geachtet hat und diese zum festen Bestande der Bakteriendiagnostik gehören, haben die quantitativen Verhältnisse eine geringere Rolle gespielt. Zwar hat man sie nicht unbeachtet gelassen und wohl für jede genauer untersuchte Bakterienart hat man sich bemüht, festzustellen, unter welchen Bedingungen sie am besten wächst, also anscheinend die dichteste Population bildet. Dies geschah aber meist nach mehr äußerlichen Merkmalen, so insbesondere bei flüssigen Nährböden nach der Stärke der erreichbaren Trübung oder der Mächtigkeit des gebildeten Bodensatzes u. dgl. Diese Art der Bestimmung gibt aber lediglich einen ungefähren Aufschluß über die Menge der gebildeten Bakteriensubstanz, keinen über die Populationsdichte, d. h. über die Menge der lebenden Bakterien; beides kann, muß aber keineswegs zusammenfallen.

Für die Populationsuntersuchungen liefert die von Bail, Singer und Hoder ermittelte sog. M-Konzentration einen festen Punkt. Es ließ sich nämlich zeigen, daß unter bestimmten, gleichbleibenden Umweltbedingun-

gen (Nährböden, Temperatur usw.) immer nur eine bestimmte Zahl von lebenden Bakterien gebildet wird. Diese wird nie überschritten, wenn man den Versuch auch noch so lange ausdehnt und ist bei beliebig oftmaliger Wiederholung, unter Einhaltung der gleichen Bedingungen, immer die gleiche. Für verschiedene Bakterien ist die M-Konzentration als Maßstab der überhaupt erreichbaren Populationsdichte verschieden, z. B. für Shigadysenterie geringer als für Y-Dysenterie und Kolibakterien.

Daß die M-Konzentration als Grenze für die in einem Nährboden erreichbare Bakteriendichte nicht nur durch Aufbruch von Nährstoffen oder Anhäufung von Stoffwechselprodukten bestimmt wird, läßt sich am überzeugendsten dadurch nachweisen, daß eine bewachsene Kultur in Fleischbrühe auch dann nicht mehr zahlenmäßig zunimmt, wenn man die verbrauchte Nährlösung durch frische ersetzt. Man kann dies erreichen, indem man eine 24 Std. alte Brühezucht, in welcher die M-Konzentration erreicht ist, zentrifugiert, die Flüssigkeit abgießt und durch die gleiche aber frische Fleischbrühe ersetzt. Auch in diesen künstlichen M-Konzentrationen nimmt die Zahl der Bakterien nicht mehr zu, oder nur so wenig, daß die Abweichungen innerhalb der hier sicher ziemlich weiten Fehlergrenzen (vgl. hierüber die Untersuchungen von Singer und Hoder, dieses Archiv Bd. 94, S. 347) liegen.

Die bisher auf diesem interessanten Gebiete angestellten Versuche haben vorwiegend mit Dysenterie und Kolibakterien gearbeitet, welche in der Fleischbrühe gleichmäßig trübend wachsen, bei denen also eine gleichmäßige Ausnutzung des Nährbodens von vornherein wahrscheinlich ist. Es mußte aber von Interesse sein, die Verhältnisse bei Bakterienarten zu untersuchen, welche sich in ihrem Flüssigkeitswachstum auf bestimmte Teile des Nährbodens beschränken. Dazu gehört z. B. Milzbrand, der in seinen typischen Stämmen und während der ersten Tage sich auf Bodenwachstum beschränkt und den größten Teil der Fleischbrühe anscheinend gar nicht ausnutzt.

Er bietet allerdings der quantitativen Bestimmung mittels der Plattenmethode Schwierigkeiten dar, da man nicht weiß, ob die aufgehenden Kolonien wirklich Einzelindividuen entsprechen oder aus ganzen Fadenverbänden solcher erwachsen sind. Immerhin werden die dadurch bedingten Fehler für alle Versuche wesentlich dieselben sein und ihren Vergleich nicht verhindern. Tatsächlich hat jeder Milzbrand zu quantitativen, z. B. bakteriziden Versuchen mittels der Plattenmethode vielfach gedient. Da der Milzbrand nicht selten sein Wachstum in Fleischbrühe ändert, indem dasselbe nach der üblichen Abschwächung bei 42° in ein mehr minder trübendes übergeht, so war Gelegenheit zu vergleichenden Versuchen gegeben.

Ähnliche Vorteile bot eine besondere Rasse des Y-Dysenteriebazillus die von Bail und Okuda aufgefunden und viel benutzt wurde. Sie ist als Hyk bezeichnet und bildet sich regelmäßig, sobald man den normalen Y-Stamm der Wirkung bestimmter Bakteriophagen, Hyk, aussetzt. Unter deren Einflusse bildet sich ein Stamm, der gegen den Bakteriophagen unempfindlich ist, gleichzeitig aber sein Brühewachstum verändert hat. Er wächst nämlich als reichlicher Satz am Grunde, während die obenstehende Flüssigkeit meist klar bleibt oder nur eine ganz geringe Trübung zeigt. Beim Aufschütteln verteilt sich der Bodensatz leicht zu einer Trübung,

die mindestens so dicht ist, wie die durch den Normalstamm veranlaßte, die aber nach einiger Zeit wieder ausfällt. Entsprechend diesem Verhalten zeigen auch Agarkulturen des Stammes, die in Brühe aufgeschwemmt werden, in ausgesprochener Weise die sog. Spontanagglutination.

Außer dem Bakteriophagen Hyk ruft auch ein anderer, diesem mindestens sehr nahestehender, Myk, die gleiche Veränderung der Y-Dysenterie hervor.

Ohne hier auf die Theorie der Ausbildung dieser interessanten Dysenterierassen näher einzugehen, boten sie den großen Vorteil, die erzielte Bakteriendichte in Fleischbrühe für die Ausgangs- und spontanagglutinierende Rasse vergleichend bestimmen zu können. Zwar ist es notwendig bei der Platten- (wie jeder anderen) Methode, das Wachstum selbst zu stören: denn zur Entnahme der Bestimmungsproben ist die Verteilung der gebildeten, sichtbaren oder noch unsichtbaren, aber vorauszusetzenden Bodensätze notwendig. Da aber nach dem Zerschütteln die gebildete Trübung sich verhältnismäßig rasch klärt, und zwischen den einzelnen Entnahmen eine zum Teil beträchtliche Zeit liegt (z. B. 9 Std. und 24 Std.), so ist man doch in der Lage, festzustellen, wie sich die absoluten Zahlen bei trübenden und bei Bodenwachstum zueinander verhalten.

Die Versuche begannen damit, die absolute Zahl der in M-Konzentrationen der 3 Rassen vorhandenen, lebenden Bakterien festzustellen. Es stellte sich heraus, daß diese sehr annähernd die gleiche ist. Bei nicht allzu geringer Einsaat (von der Höhe der Einsaat ist zwar nicht die M-Konzentration selbst, wohl aber die Zeit ihres Eintretens abhängig) ist bei Y-Dysenterie nach 24 h bei 37° immer die M-Konzentration erreicht.

Es wurden also Brühekulturen von y, Hyk und Myk in der gleichen Fleischbrühe angelegt und 24 Std. ruhig bei 37° gehalten. y hatte in gewöhnlicher Weise getrübt, die beiden anderen hatten bei Klarheit der Flüssigkeit ansehnliche Bodensätze gebildet. Nach Aufschütteln der Proben wurde je eine Öse entnommen und in 2 ccm sterile Brühe gebracht. Von dieser als ½ bezeichneten Verdünnung ergab eine Öse in weitere 2 ccm Brühe übertragen die Verdünnung ⅓ usw. Je eine Öse der Verdünnungen wurde auf einen Teil einer Agarplatte übertragen, die überschüssige Flüssigkeit zur Verdunstung gebracht und die aufgehenden Kolonien gezählt. Es ergab:

Tabelle I.

y:	½ ∞,	⅓ 183,	¼ 2.
Hyk:	½ ∞,	⅓ 190,	¼ 3.
Myk:	½ ∞,	⅓ 232,	½ 2.

Berücksichtigt man die durch Singer und Hoder ermittelten, nicht unbeträchtlichen Fehlergrenzen der Methode, so ist die Übereinstimmung eine überraschend gute. Von anderen weniger genauen Methoden wäre dasselbe zu erwarten. Würde man etwa die Verdünnungsgrenze feststellen, die bei Übertragung in Fleischbrühe statt in Agar noch Wachstum ergibt, so würde überall in ¼ Verdünnung noch Wachstum eingetreten sein, in ⅕ Verdünnung wäre es ausgeblieben. Diese Ergebnisse erhält man tatsächlich, so daß eine derartige, wesentlich ungenauere Methode die Übereinstimmung noch schärfer hervortreten lassen würde.

Untersucht man, wie sich die M-Konzentration in Fleischbrühe, bei verschiedener Einsaat heranbildet, so zeigen sich ebenfalls weitgehende Übereinstimmungen unter den 3 Rassen.

Tabelle II.

		hohe Einsaat	geringere Einsaat	kleinste Einsaat
y	Sofort	d. ∞ 1/2 198, 1/3 1	d. 4, 1/2 0	d. 0, 1/2 0
	3 St.	1/2 dicht 1/3 142	d. 143, 1/2 2	d. 0, 1/2 0
	9 „	1/2 dicht 1/3 335	1/2 dicht 1/3 262	1/2 375, 1/3 2
	24 „	1/2 dicht 1/3 260	1/2 dicht 1/3 261	1/2 dicht 1/3 216
Hyk	Sofort	d. ∞ 1/2 229, 1/3 5	d. 2, 1/2 0	d. 0, 1/2 0
	3 St.	1/2 dicht 1/3 195	d. 116, 1/2 2	d. 0, 1/2 0
	9 „	1/2 dicht 1/3 472	1/2 dicht 1/3 302	d. ∞ 1/2 297, 1/3 3
	24 „	1/2 dicht 1/3 292	1/2 dicht 1/3 365	1/2 dicht 1/3 276
Myk	Sofort	d. ∞ 1/2 219, 1/3 2	d. 2, 1/2 0	d. 0; 1/2 0
	3 St.	1/2 dicht 1/3 140	d. 99. 1/2 0	d. 0, 1/2 0
	9 „	1/2 dicht 1/3 303	1/2 dicht 1/3 168	d. ∞ 1/2 351, 1/3 3
	24 „	1/2 dicht 1/3 115	1/2 dicht 1/3 194	1/2 dicht 1/3 122

Es ist also bei allen drei Dysenterierassen der gleiche Entstehungsvorgang der M-Konzentration festzustellen. Obwohl die Einsaat überaus stark wechselte, wird doch überall, meist schon nach 9 Std., sicher nach 24 Std., ein Ausgleich erreicht, der überall zu ungefähr der gleichen Bakteriendichte führt. Mitunter kommt es vor, daß nach z. B. 9 Std. etwas höhere Zahlen erreicht werden, als bei der endgültigen Feststellung nach 24 Std. Im ganzen ist die Übereinstimmung eine sehr gute.

Wie bereits erwähnt wurde, kann man sich eine sog. künstliche M-Konzentration herstellen, indem man eine natürliche, scharf zentrifugiert, die Flüssigkeit vom Bodensatze abgießt, und durch die gleiche Menge derselben, aber unverbrauchten Nährlösung ersetzt. Es befinden sich dann (von etwaigen Verlusten durch mangelhaftes Zentrifugieren oder einer Schädigung der Bakterien durch das Zentrifugieren selbst, abgesehen) in der Fleischbrühe von vornherein so viele lebende Bakterien, als darin überhaupt zu wachsen vermögen und ihre Zahl bleibt annähernd unverändert.

Tabelle III.

Zu dem Versuche wurden die oben (Tab. 2) verzeichneten Versuchsproben nach 24 Std. Wachstum verwendet. Es wurden nicht nur die durch das Zentrifugieren erhaltenen Sätze untersucht, die in 1,8 ccm frischer Fleischbrühe (die Menge der Flüssigkeit hatte ursprünglich 2 ccm betragen; etwas weniger Flüssigkeit wurde zugesetzt, einerseits wegen des erlittenen Verdunstungsverlustes, andererseits wegen der Verluste durch nicht vollständiges Zentrifugieren) aufgeschwemmt wurden, sondern auch die immer ganz klar erscheinenden Abgüsse, die unerhitzt nach frischer Einsaat verwendet wurden. Mit a, b, c sind die in der Tab. 2 erwähnten Proben, mit starker, geringer und kleinster Einsaat bezeichnet. Zur Kontrolle wurde auch immer 1,8 ccm frischer Fleischbrühe in derselben Weise beimpft.

		Satz			Abguß			
		a	b	c	a	b	c	Kontrolle
y	Sofort	1/3 169	1/3 134	1/3 175	1/2 852	1/2 1325	1/2 1120	1/2 140
	3 St.	1/3 304	1/3 290	1/3 341	1/2 1200	1/2 1700	1/2 1400	1/2 1200
	9 „	1/3 384	1/3 315	1/3 462	1/2 ∞ 1/3 210	1/2 ∞ 1/3 195	1/2 ∞ 1/3 158	1/2 ∞ 1/3 295
	24 „	1/3 279	1/3 332	1/3 297	1/2 ∞ 1/3 191	1/2 ∞ 1/3 197	1/2 ∞ 1/3 230	1/3 ∞ 1/3 198
Hyk	Sofort	1/3 198	1/3 145	1/3 170	1/2 379	1/2 462	1/2 487	1/2 84
	3 St.	1/3 252	1/3 268	1/3 291	1/2 1300	1/2 1300	1/2 1500	1/2 1100
	9 „	1/3 297	1/3 320	1/3 335	1/2 ∞ 1/3 173	1/2 ∞ 1/3 160	1/2 ∞ 1/3 120	1/2 ∞ 1/3 293
	24 „	1/3 212	1/3 210	1/3 289	1/2 ∞ 1/3 225	1/2 ∞ 1/3 197	1/2 ∞ 1/3 220	1/3 ∞ 1/3 188

Myk	Sofort	1/3 120	1/3 110	1/3 150	1/2 198	1/2 250	1/2 362	1/2 65
	3 St.	1/3 250	1/3 395	1/3 310	1/2 1200	1/2 1500	1/2 1300	1/2 1100
	9 „	1/3 200	1/3 260	1/3 360	1/2 ∞ 1/3 95	1/2 ∞ 1/3 87	1/2 ∞ 1/3 135	1/2 ∞ 1/3 155
	24 „	1/3 190	1/3 180	?*)	1/2 ∞ 1/3 124	1/2 ∞ 1/3 99	1/2 ∞ 1/3 156	1/2 ∞ 1/3 230

*) Probe verloren durch Bruch.

Der sehr umfangreiche Versuch, aus dem nur die für die Beurteilung wichtigsten Zahlenresultate angeführt sind, verlangt eine kurze Besprechung. Was zunächst das Verhalten der abzentrifugierten und wieder aufgeschwemmten Sätze betrifft, so muß deren Anfangszahl der Zahl der Bakterien entsprechen, die in den betreffenden Proben der Tab. 2 nach 24 Std. vorhanden waren. Das trifft im ganzen zu. Wenn sie öfter etwas kleiner ausfielen, so liegen Erklärungsgründe im unvollständigen Zentrifugieren u. dgl. genügend vor. Diese Anfangszahlen sollen nun nach den Gesetzen für die M.-Konzentration ziemlich unverändert bleiben und auch dies findet sich im ganzen durchaus bestätigt. Zwar zeigt eine oberflächliche Betrachtung, daß doch in den meisten Fällen eine gewisse Zunahme vorhanden ist. Wenn man aber, von den beträchtlichen Fehlerquellen ganz abgesehen, bedenkt, daß die stärkste beobachtete Zunahme (von 175 anfangs bis 462 nach 9 Std. in der dritten Verdünnung bei y, c) noch nicht einmal eine Verdreifachung bedeutet, während sonst bei einer Einsaat, so klein, daß sie beim direkten Ausstrich keine Kolonien mehr ergibt, eine milliardenhafte Zunahme auf etwa 300 in der 1/3-Verdünnung erfolgt, so verschwindet dieser Zuwachs als bedeutungslos vollständig. Dazu kommt, daß er in allen Fällen vorübergehend ist: er ist am deutlichsten nach 9 Std. zu sehen, vermindert sich aber überall nach 24 Std.

Damit lassen sich die schon von Bail, Singer und Hoder erhaltenen Ergebnisse bestätigen, daß eine künstlich hergestellte M-Konzentration in ihrer Dichtigkeit, wesentlich unverändert bleibt, obwohl sie nur frische Nährstoffe enthält.

Will man freilich an der Erklärung des Vermehrungsstillstandes durch Nährstoffaufbrauch festhalten, so muß das Verhalten der künstlichen M-Konzentration noch nicht absolut dagegen sprechen. Denn es ist klar, daß 1000 Bakterien, die gleichzeitig leben, einen raschen Aufbrauch herbeiführen werden, während ein einfacher Bazillus sich dafür erst vertausendfachen muß. Die einfache Verdoppelung auf 2000 muß also einen ähnlichen Effekt herbeiführen wie die 2000fache Vermehrung eines einzelnen Stäbchens. Für die etwa hemmende Wirkung der Stoffwechselprodukte gilt ähnliches.

Die Versuche werden aber durch die Untersuchung der Abgüsse ergänzt, welche zeigen, daß weder von Stoffwechselaufbrauch noch von Anhäufung schädlicher Stoffe in erheblichem Grade die Rede sein kann. Daß die Abgüsse nicht vollständig zentrifugiert waren, sondern noch von der 1. Züchtung her lebende Bakterien enthielten, zeigt ein Vergleich ihrer Anfangszahlen mit denen der Kontrolle. Sonst aber findet in ihnen eine Zunahme statt, die nach 24 h zu fast den gleichen Bakterienzahlen, in den 3 Abgüssen untereinander und mit der Kontrolle führt. Allerdings müssen die Abgüsse doch etwas verschlechtert sein; das tritt, abgesehen von später anzuführenden Versuchen, besonders nach 9 h in Erscheinung. Denn trotz der kleineren Anfangszahl in der Kontrolle, sind die Zahlen dann in dieser merkbar und ausnahmslos höher als in den Abgüssen. Groß ist der Unterschied auch da nicht, aber er dürfte nicht ohne Bedeutung sein. Nach 24 h tritt, wie so oft, wieder ein vollständiger Ausgleich ein.

Die drei verschiederren Rassen stimmen in allen Punkten der Hauptsache nach überein.

Daß das Aufhören der Bakterienzunahme auch nicht auf die Anwesenheit der Bakterienleiber, also auf eine Anhäufung von Bakteriensubstanz zurückgeführt werden kann, läßt sich durch Versuche mit erhitzten Kulturen beweisen.

Tabelle IV.

Von je 4 ccm 24 Std. Brühezucht werden je 4 als solche frisch besät, 2 (ebensoviel nach vorheriger 3/4 Std. Erhitzung auf 56°. Weitere 4 ccm werden zentrifugiert, der Satz 3) in 4 ccm frischer Brühe verteilt und hierin so wie in den 4) Abguß die gleiche Einsaat gemacht. Ferner werden noch 4 ccm zentrifugiert, der 5) Satz aber erst 3/4 Std. auf 56° erhitzt, ehe er in 4 ccm frischer Brühe aufgenommen und beimpft wird. 6) ist der ebenfalls auf 56° erhitzte und dann beimpfte Abguß dieser Probe, schließlich 7) reine Brühe mit der gleichen Einsaat als Kontrolle.

		Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5	Probe 6	Probe 7
y	Sofort	1/3 395	1/2 223	1/3 354	1/2 1820	1/2 175	1/2 173	1/2 166
	3 St.	1/3 277	1/2 1700 1/3 20	1/3 355	1/3 26	1/2 3200	1/2 3280	1/2 2400
	9 „	1/3 320	1/2 ∞ 1/3 205	1/3 480	1/3 50	1/2 ∞ 1/3 230	1/2 ∞ 1/3 145	1/2 ∞ 1/3 270
	24 „	1/3 160	1/2 ∞ 1/3 154	1/3 178	1/3 90	1/2 ∞ 1/3 100	1/2 ∞ 1/3 95	1/2 ∞ 1/3 290
Hyk	Sofort	1/3 349	1/2 225	1/3 315	1/2 1900 1/3 72	1/2 235	1/2 205	1/2 210
	3 St.	1/3 375	1/2 350 1/3 11	1/3 352	1/2 2500 1/3 89	1/2 2500 1/3 120	1/2 1600 1/3 48	1/2 1700 1/3 37
	9 „	1/3 349	1/2 1200 1/3 65	1/3 279	1/2 2500 1/3 90	1/2 ∞ 1/3 245	1/2 dicht 1/3 87	1/2 ∞ 1/3 285
	24 „	1/3 85	1/2 ∞ 1/3 46	1/3 308	1/2 dicht 1/3 53	1/2 ∞ 1/3 263	1/2 dicht 1/3 87	1/2 ∞ 1/2 280
Myk	Sofort	1/3 221	1/2 194	1/3 181	1/2 1200 1/3 35	1/2 130	1/2 110	1/2 120
	3 „	1/3 221	1/2 223 1/3 7	1/3 199	1/3 30	1/2 2500 1/3 115	1/2 1200 1/3 50	1/2 1500 1/3 44
	9 „	1/3 223	1/2 dicht 1/3 222	1/3 263	1/3 74	1/2 ∞ 1/3 117	1/2 dicht 1/3 62	1/2 ∞ 1/3 217
	24 „	1/3 215	1/2 dicht 1/3 27	1/3 104	1/3 137	1/2 ∞ 1/3 131	1/2 dicht 1/3 98	1/2 ∞ 1/3 112

In der natürlichen M.-Konzentration (Probe 1) bleibt die Bakterienzahl gleich und sinkt wie so häufig nach 24 Std. merklich ab. Nach Erhitzung und Wiederbeimpfung (Probe 2) ist ohne weiteres Vermehrung möglich, die der in der Kontrollprobe 7) sehr ähnlich sieht. Die künstliche M.-Konzentrationen (Probe 3 und 5) verhalten sich ganz entsprechend. In den unveränderten und erhitzten Abgüssen (Probe 4 und 6) ist Vermehrung möglich, die aber merkbar hinter der der Kontrolle zurückbleibt. Wieder verhalten sich alle drei Rassen grundsätzlich ganz gleich.

Eine weitere Eigentümlichkeit, die bei Versuchen mit M-Konzentrationen zu beobachten ist, besteht darin, daß Einsaaten in eine frische Nährlösung, die höher sind als die darin zu erreichende M-Konzentration, nicht nur nichts von Vermehrung, sondern eine Abnahme der Bakterienzahl zeigen, bis wieder die M-Konzentration erreicht ist. In der Schnelligkeit dieser Abnahme verhalten sich verschiedene Arten verschieden.

Tabelle V.

Von einer Brühekultur y wurden 1; 4, 2; 8, 3; 16 ccm zentrifugiert, die Sätze in je 3,8 ccm Brühe verteilt und gleichzeitig mit einer Kontrolle 4, welche nur 3,8 Brühe enthielt und in die ein kleiner Tropfen der benutzten Brühe eingeimpft wurde, durch 24 Std. untersucht. Nach dieser Zeit wurden die Proben 1 bis 3 neuerlich zentrifugiert, die in je 3,8 ccm frischer Brühe aufgeschwemmten Sätze, die Abgüsse sowie eine Kontrolle mit 3,8 ccm Brühe beimpft und bezüglich ihrer Bakterienzahlen fortlaufend untersucht.

		Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Satz 1	Satz 2
y	Sofort	1/3 428	1/3 933	1/2 1525	d. 195 1/2 6	1/3 230	1/3 562
	3 St.	1/3 457	1/3 921	1/3 1500	1/2 1200	1/3 220	1/3 530
	9 ,,	1/3 500	1/3 1000	1/3 1500	1/2 ∞ 1/3 200	1/3 350	1/3 550
	24 ,,	1/3 420	1/3 785	1/3 920	1/2 ∞ 1/3 460	1/2 241	1/3 353
Hyk	Sofort	1/3 375	1/3 383(?)	1/3 817	1/2 213	1/3 450	1/3 430
	3 St.	1/3 805	1/3 1050	1/3 1121	1/2 1500 1/3 80	1/3 450	1/3 480
	9 ,,	1/3 920	1/3 1112	1/3 1211	1/2 ∞ 1/3 395	1/3 700	1/3 720
	24 ,,	1/3 653	1/3 453	1/3 434	1/2 ∞ 1/3 385	1/3 560	1/3 354
Myk	Sofort	1/3 108	1/3 330	1/3 675	1/2 85	1/3 250	1/3 250
	3 St.	1/3 425	1/3 597	1/3 990	1/2 1500 1/3 35	1/3 488	1/3 430
	9 ,,	1/3 375	1/3 318	1/3 615	1/2 ∞ 1/3 50	1/3 490	1/3 459
	24 ,,	1/3 117	1/3 449	1/3 625	1/2 ∞ 1/3 235	1/3 210	1/3 278

		Satz 3	Abguß 1	Abguß 2	Abguß 3	Kontrolle
y	Sofort	1/3 720	1/3 85	1/3 77	1/3 94	1/2 76
	3 St.	1/3 700	1/3 108	1/3 55	1/3 115	1/2 832 1/3 18
	9 ,,	1/3 700	1/3 117	1/3 130	1/3 105	1/2 ∞ 1/3 253
	24 ,,	1/3 540	1/3 143	1/3 97	1/3 132	1/2 ∞ 1/3 372
Hyk	Sofort	1/3 490	1/2 1800	1/2 1900	1/2 1600	1/2 113
	3 St.	1/3 520	1/3 93	1/3 49	1/3 50	1/2 1000 1/3 25
	9 ,,	1/3 781	1/3 73	1/3 99	1/3 98	1/2 ∞ 1/3 480
	24 ,,	1/3 590	1/3 111	1/3 80	1/3 130	1/2 ∞ 1/3 450
Myk	Sofort	1/3 300	1/2 410	1/2 416	1/2 360	1/2 64
	3 St.	1/3 700	1/3 32	1/3 28	1/3 22	1/2 500 1/3 7
	9 ,,	1/3 441	1/3 55	1/3 77	1/3 101	1/2 ∞ 1/3 280
	24 ,,	1/3 219	1/3 84	1/3 88	1/3 100	1/2 ∞ 1/3 176

Man sieht, daß z. B. für y die Bakterienzahl in Probe 1 durch 24 Std. praktisch nahezu unverändert bleibt. Probe 2 und 3 enthalten zufällig am Anfang tatsächlich das Doppelte und Dreifache dieser Zahl. Diese theoretisch zu fordernde Übereinstimmung wird durchaus nicht immer gefunden, sie fehlt z. B. für den Versuch mit Hyk und ist nur sehr annähernd für Myk erreicht: doch ist für Myk die Anfangszahl in Probe 1 offenbar zu niedrig, wie der weitere Versuchsverlauf zeigt. Derartige Unstimmigkeiten sind selbstverständlich leicht möglich, stören aber bei oftmaliger Wiederholung und Beurteilung des sonstigen Verlaufes im ganzen nicht zu sehr. Man bemerkt nun, daß die über die M-Konzentration beimpften Proeben 2 und 3 sich zunächst in ihrer Bakterienzahl ungefähr halten, daß aber nach 24 Std. ein Absinken eintritt, welches die Bakterienmenge in allen Proben einander wieder nähert (außer Probe 1 bei Myk, welche wie die Einsaatzahl zu niedrig ist). Bei den nach 24 Std. wieder abzentrifugierten und verteilten Sätzen sind für Hyk und Myk tatsächlich nahezu dieselben Zahlen vorhanden, die im Verlaufe weiterer 24 Std. sich ziemlich erhalten oder nach vorübergehenden Steigerungen wieder ziemlich gleich werden. Für y besteht zwar am Anfang noch der Unterschied, je nach der Größe der Einsaat, doch gleicht sich dieser am Schlusse einigermaßen aus. Trotz gewisser Schwankungen besteht also die Regel des Absinkens einer, die M-Konzentration übersteigenden Menge lebender Bakterien auch für diese drei y-Rassen zurecht. Nict ohne Bedeutung ist die Untersuchung der Abgüsse 1 bis 3, welche noch zahlreiche Bakterien, außer den eingesäten enthalten haben müssen (85, 77, 94 in 1/3-Verdünnung, gegen 76 in 1/2 der Kontrolle K bei y usw.). Die erzielte Vermehrung ist zwar überall zu merken, muß aber entschieden als eine nur mäßige bezeichnet werden, die nach 24 Std. noch nicht die Zahlen der Kontroll K erreicht.

Ein weiteres Interesse bot die Zunahmsbestimmung in Nährböden, welche einen Zusatz von Stoffen erhalten haben, welche als wachstumsbefördernd angesehen werden. Als solche gelten Zuckerarten und für viele

Fälle auch ein Zusatz von Serum. Die Wachstumsförderung beurteilt man vorwiegend nach der Verstärkung der Trübung.

Tabelle VI.

Es werden hergestellt und beimpft:

1) 5 ccm Fleischbrühe
2) 4,5 ccm „ + 0,5 ccm der gleichen Brühe mit 5% Traubenzucker
3) 4 ccm „ + 1 „ „ „ „ „ 5% „
4) 2,5 ccm „ + 2,5 „ „ „ „ „ 5% „

		Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4
y	Sofort	d. 2	d. 3	d. 3	d. 3
	3 St.	d. 18	d. 34	d. 43	d. 36
	6 „	1/2 1	1/2 4	1/2 3	1/2 5
	9 „	1/3 0 1/4 0	1/3 4 1/4 0	1/3 13 1/4 1	1/3 10 1/4 0
	24 „	1/3 360 1/4 24	1/3 1150 1/4 112	1/3 2500 1/5 110	1/3 2400 1/4 75
	48 „	1/3 420 1/4 18	1/3 1030 1/4 75	1/3 1125 1/4 60	1/3 965 1/4 21
Hyk	Sofort	d. 31	d. 32	d. 30	d. 35
	3 St.	d. 46	d. 55	d. 58	d. 100
	6 „	1/2 8	1/2 8	1/2 8	1/2 34
	9 „	1/3 2 1/4 0	1/3 2 1/4 0	1/3 3 1/4 0	1/3 6 1/4 0
	24 „	1/3 550 1/4 40	1/3 1800 1/4 110	1/3 2100 1/4 90	1/3 2500 1/4 84
	48 „	1/3 425 1/4 15	1/3 525 1/4 10	1/3 1250 1/4 81	1/3 1095 1/4 41
Myk	Sofort	d. 0	d. 1	d. 0	d. 0
	3 St.	d. 0	d. 0	d. 0	d. 0
	6 „	1/2 0	1/2 0	1/2 0	1/2 0
	9 „	1/3 0 1/4 0	1/3 0 1/4 0	1/3 0 1/4 0	1/3 0 1/4 0
	24 „	1/3 800 1/4 15	1/3 900 1/4 30	1/3 900 1/4 30	1/3 1100 1/4 85
	48 „	1/3 365 1/4 15	1/3 625 1/4 31	1/3 625 1/4 31	1/3 615 1/4 25

Die Einsaaten des Versuches waren so klein, daß nach 9 h noch nirgends eine Spur Trübung vorhanden war. Nach 24 bis 48 h war sie überall, und zwar in den zuckerhaltigen Proben verstärkt ausgebildet.

Man bemerkt zunächst, daß der Zuckersatz die Vermehrung beschleunigt. Er erhöht aber auch die Bakterienzahl über die gewohnte, in der Probe 1 zu bemerkende M-Konzentration hinaus, so daß tatsächlich eine größere Bakteriendichte erreicht wird, die diesmal nach 24 h am deutlichsten ist, sonst, bei größerer Einsaat, viel früher eintritt. Dennoch ist sie nichts Bleibendes und überall bemerkt man nach weiteren 24 h jenes Absinken, das die Werte der zuckerhaltigen und zuckerfreien Proben einander nähert. Im Verhältnis zur Trübung muß es einem Absterben entsprechen, das viel größer ist als es in den Versuchszahlen zum Ausdrucke kommen kann.

Dem Serum konnte für Y-Dysenterie eine wachstumfördernde Wirkung nicht zugeschrieben werden.

Verwendet wurde Rinderserum, das aus dem Schlachthause bezogen war und deshalb zur sicheren Keimfreiheit an drei Tagen je 1 Std. auf 60° erhitzt wurde. Dabei blieb dasselbe zwar flüssig, wurde aber dicklich: weder dieses reine Serum noch Verdünnungen desselben mit Brühe zeigten eine Verstärkung der Wachstumstrübung gegenüber reiner Brühe, vielmehr das Gegenteil. Auch die Zahlenbestimmung der lebenden Bakterien ließ von einer Förderung nichts erkennen.

Tabelle VII.

Es wurden hergestellt Proben mit:

1) 5 ccm Brühe,
2) 4 ccm „ + 1 ccm Serum,
3) 2,5 ccm „ + 2,5 ccm Serum,
4) 1 ccm „ + 4 ccm Serum,
5) 0 ccm „ + 5 ccm Serum.

Die Versuche sind mit Normal y und Myk angestellt.

		1	2	3	4	5
y	Sofort	d. 7	d. 19	d. 9	d. 16	d. 24
	3 St.	d. 17	d. 11	d. 10	d. 8	d. 14
	9 „	1/2 310	1/2 94	1/2 83	1/2 50	1/2 66
	24 „	1/2 dicht 1/3 450	1/2 ∞ 1/3 540	1/2 ∞ 1/3 450	1/2 340	1/2 80
	32 „	1/2 ∞ 1/3 400	1/2 ∞ 1/3 500	1/2 ∞ 1/3 320	1/2 300	1/2 170
	48 „	1/2 ∞ 1/3 406	1/2 ∞ 1/3 460	1/3 3020 1/3 140	1/2 450	1/2 280
Myk	Sofort	d. 12	d. 24	d. 17	d. 22	d. 71
	3 St.	d. 100	d. 48	d. 38	d. 48	d. 99
	9 „	1/2 dicht	1/2 992	1/2 dicht	1/2 4	1/2 7
	24 „	1/2 ∞ 1/3 420	1/2 ∞ 1/3 406	1/2 ∞ 1/3 315	1/2 225 1/3 4	1/2 34 1/3 0
	32 „	1/2 ∞ 1/3 505	1/2 ∞ 1/3 480	1/2 ∞ 1/3 380	1/3 350 1/3 10	1/2 50 1/3 11
	48 „	1/2 ∞ 1/3 480	1/2 ∞ 1/3 500	1/2 ∞ 1/3 350	1/2 320 1/3 7	1/2 45 1/3 3

Es wird bei Vergleich sofort erkennbar, daß, ziemlich übereinstimmend für beide Rassen, Serum weit weniger Wachstum zuläßt als Brühe. Bei Mischung beider tritt um so weniger Bakterienzunahme ein, je mehr das Serum überwiegt. Die Rasse Myk ist für Serum noch empfindlicher als der Normalstamm.

Daß dieser Befund durch bakterizide Wirkungen (Alexine) nicht zu erklären ist, liegt auf der Hand. Es handelt sich auch um keine Keimvernichtung, sondern nur um eine ungemein verlangsamte Zunahme und um die Erlangung einer gegenüber Fleischbrühe sehr verringerten Endzahl, d. h. um eine kleinere M-Konzentration.

Wenn man sich nach der Vorstellungsweise Bails die M-Konzentrationen durch M-Einheiten erklärt, also annimmt, daß jeder Nährboden in eine Anzahl kleinster Teile zerlegt werden kann, in deren jedem gerade ein lebender Bazillus zu funktionieren vermag und welcher für jede Bakterien vorherbestimmt ist, so heißt dies, daß die Zahl der M-Einheiten für y-Dysenterie geringer im Serum ist als in Fleischbrühe, oder daß die M-Einheit des Serums beträchtlich größer ist als die der Brühe. Worauf dies zurückzuführen ist, ob auf chemische Ursachen, etwa auf zu wenig oder auf ungeeignete Nährstoffe, oder auf physikalische Besonderheiten in der Flüssigkeit, ist ohne genauere Untersuchungen nicht zu sagen.

Zu den anfänglich höchst überraschenden Ergebnissen bei der Untersuchung von bakteriellen M-Konzentrationen gehörte die Beobachtung, daß man die als Nährboden benutzte Fleischbrühe weitgehend verdünnen konnte, ohne dadurch die M-Konzentration besonders zu verändern. Überraschend ist dieser Befund allerdings nur so lange, als man annimmt, daß die Fleischbrühe die gerade erforderliche Konzentration von Nährstoffen enthalte: dann müßte jede Verdünnung zu einer Verminderung der M-Konzentration führen. Überlegt man aber, daß dieser Nährboden die nötigen Nährstoffe im Überschuß enthalten kann, so wird die Erscheinung erklärlich. Es ergäbe sich dann nur die Regel, daß die M-Einheit nicht verändert wird, auch wenn sie Nährstoffe für mehr als 1 Bazillus enthält.

Tabelle VIII.

Es werden folgende Verdünnungen von Fleischbrühe angelegt und mit den Stämmen beimpft: 1. 5 ccm Brühe, 2. 2,5 ccm Brühe + 2,5 ccm Na Cl, 3. 1 ccm Brühe + 4 ccm Na Cl, 4. 0,5 ccm Brühe + 4,5 ccm Na Cl, 5. 0,1 ccm Brühe + 4,9 Na Cl.

		Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5
y	Sofort	d. 13	d. 19	d. 15	d. 11	d. 16
	3 St.	d. 105	d. 94	d. 48	d. 25	d. 48
	9 „	1/2 dicht	1/2 dicht	1/2 511	1/2 415	1/2 240
	24 „	1/2 dicht 1/3 600	1/2 dicht 1/3 265	1/2 dicht 1/3 180	1/2 dicht 1/3 188	1/2 dicht 1/3 114
	32 „	1/2 dicht 1/3 480	1/2 dicht 1/3 380	1/2 dicht 1/3 420	1/2 dicht 1/3 198	1/2 dicht 1/3 95
	48 „	1/2 dicht 1/3 395	1/2 dicht 1/3 310	1/2 dicht 1/3 270	1/2 dicht 1/3 101	1/2 dicht 1/3 79
Hyk	Sofort	d. 14	d. 13	d. 9	d. 20	d. 16
	3 St.	d. 132	d. 86	d. 109	d. 84	d. 59
	9 „	1/2 950	1/2 444	1/2 171	1/2 183	1/2 43
	24 „	1/2 dicht 1/3 500	1/2 dicht 1/3 420	1/2 dicht 1/3 480	1/2 dicht 1/3 230	1/2 dicht 1/3 120
	32 „	1/2 dicht 1/3 320	1/3 dicht 1/3 306	1/2 dicht 1/3 212	1/2 dicht 1/3 186	1/2 dicht 1/3 119
	48 „	1/2 dicht 1/3 250	1/2 dicht 1/3 290	1/2 dicht 1/3 234	1/2 dicht 1/3 171	1/2 dicht 1/3 30
Myk	Sofort	d. 50	d. 84	d. 68	d, 81	d. 100
	3 St.	d. 276	d. 230	d. 230	d. 270	d. 64
	9 „	1/2 dicht	1/2 dicht	1/2 dicht	1/2 dicht	1/2 1168
	24 „	1/2 dicht 1/3 147	1/2 dicht 1/3 199	1/2 dicht 1/3 193	1/2 dicht 1/3 107	1/2 dicht 1/3 70
	32 „	1/2 dicht 1/3 270	1/2 dicht 1/3 246	1/2 dicht 1/3 191	1/2 dicht 1/3 74	1/2 1408 1/3 71
	48 „	1/2 dicht 1/3 176	1/2 dicht 1/3 169	1/2 dicht 1/3 157	1/2 dicht 1/3 41	1/2 179? 1/3 24

Man kann demnach für alle drei Rassen die gewöhnliche Fleischbrühe beträchtlich verdünnen bis zum Verhältnis 1 : 5, ohne die M-Konzentration zu ändern, erst bei 1 : 10 macht sich eine Verschlechterung bemerkbar, die aber noch nicht sehr bedeutend ist. Zu bemerken ist weiter, daß in den ersten drei Proben zwar die erzielte Bakterienzahl praktisch die gleiche ist, daß aber die Zunahmeschnelligkeit mit Verdünnung der Brühe sinkt. Nebenbei sei erwähnt, daß die mit dem Stamme Myk erreichten im Vergleich mit y und Hyk niedrigen Zahlen mehrfach zu beobachten waren.

Da nach den früheren Versuchen die y-Stämme in Serum eine ganz andere M-Konzentration als in Brühe erreichen, mußten Verdünnungsversuche mit diesem Interesse erwecken.

Tabelle IX.

Von Rinderserum wurden folgende Proben hergestellt und beimpft: 1. 5 ccm Serum, 2. 1 ccm Serum + 4 ccm Na Cl, 3. 0,5 ccm Serum + 4,5 ccm Na Cl, 4. 0,25 ccm Serum + 4,75 ccm Na Cl.

		Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4
y	Sofort	d. 55	d. 55	d. 58	d. 60
	8 St.	1/2 6	1/2 5	1/2 150	1/2 400
	24 „	1/2 dicht 1/3 260	1/2 dicht 1/3 250	1/2 dicht 1/3 220	1/2 dicht 1/3 150
	48 „	1/2 dicht 1/3 177	1/2 dicht 1/3 169	1/2 dicht 1/3 171	1/2 dicht 1/3 165
Hyk	Sofort	d. 58	d. 63	d. 63	d. 53
	8 St.	1/2 4	1/2 16	1/2 31	1/2 42
	24 „	1/2 dicht 1/3 280	1/2 dicht 1/3 228	1/2 dicht 1/3 220	1/2 dicht 1/3 170
	48 „	1/2 dicht 1/3 184	1/2 dicht 1/3 171	1/2 dicht 1/3 179	1/2 dicht 1/3 185
Myk	Sofort	d. 75	d. 78	d. 69	d. 60
	8 St.	1/2 10	1/2 33	1/2 45	1/2 244
	24 „	1/2 dicht 1/3 150	1/2 dicht 1/3 130	1/2 dicht 1/3 135	1/2 dicht 1/3 120
	48 „	1/2 dicht 1/3 162	1/2 dicht 1/3 173	1/2 dicht 1/3 169	1/2 dicht 1/3 176

Die Gleichmäßigkeit der erlangten Zahlen, sowohl der Proben für jeden einzelnen Stamm, als auch die der Stämme untereinander, trat in

diesem Versuche in selten schöner Weise hervor. Er zeigt, daß man das Serum, obwohl es an sich gewiß nicht besser, eher schlechter nährt als Fleischbrühe, recht stark verdünnen kann, ohne die erhaltenen Zahlen für lebende Bakterien zu ändern. Ja, trotz der Gleichheit der Endzahlen nach 48 Std. bemerkt man während des Versuches deutlich, am schönsten nach 8 Std., daß die Vermehrung in der stärksten Verdünnung am raschesten erfolgt. Es kann kein Zufall sein, daß um diese Zeit reines Serum 6 bzw. 10, 1:20 verdünntes 400, bzw. 244 Bakterien in der $\frac{1}{2}$ Verdünnung für y und Myk zeigt und daß die Vermehrungsbeschleunigung auch für Hyk noch zu erkennen ist. Es sieht ganz so aus, als ob im reinen Serum ein Hindernis vorhanden wäre, das sicher nicht auf Nährstoffmangel zurückzuführen ist und das durch die Verdünnung beseitigt wird. Es besteht viel Grund zu der Annahme, daß dieses Hindernis in den physikalischen Verhältnisse, der kolloiden Beschaffenheit des Serums zu suchen ist.

Die Versuche mit y-Dysenterie wurden nun auf den Milzbrandbazillus ausgedehnt, der in Hinsicht seiner M-Konzentration bisher nach Wissen des Verfassers noch keine Bearbeitung gefunden hat. Sein eigenartiges, bekanntes Wachstum in Fleischbrühe beschränkt sich in typischen Fällen auf den Grund der Flüssigkeit, die sonst anscheinend gar nicht ausgenützt wird. In a-typischen Stämmen hingegen, z. B. in dem hier benützten abgeschwächten Stamm „Vaccin", wächst er trübend, das Bodenwachstum, das dennoch nicht ganz ausbleibt, ist nur angedeutet. Die gelegentlich verwendeten, ebenfalls nach Pasteur abgeschwächten Stämme I und VII zeigten ein mittleres Verhalten, wuchsen vorwiegend als Bodensatz, trübten darüber aber mehr oder minder deutlich.

Tabelle X.

Auch für Milzbrand wurden die Versuche mit Feststellung der Zahl lebender Bakterien begonnen, die bei verschieden großer Einsaat nach 24 Std. in Fleischbrühe erreicht wird. Die gleichen Versuchsproben wurden dann zentrifugiert, die Sätze in der gleichen Menge derselben, aber frischen Brühe aufgeschwemmt und durch 24 bis 48 Std. beobachtet. Ferner wurde die Vermehrungsweise frisch eingesäter Milzbrandbazillen in den ‚Abgüssen', d. h. in der verbrauchten Nährlösung untersucht. Die Bezeichnungsweise ist die gleiche wie in den früheren Tabellen.

		Einsaat 1. starke	Einsaat 2. mittlere	Einsaat 3. geringste	Satz 1	Satz 2
Vaccin.	Sofort	$\frac{1}{2}$ 9	d. 39	d. 0	$\frac{1}{2}$ 458 $\frac{1}{3}$ 7	$\frac{1}{2}$ 450 $\frac{1}{3}$ 8
	3 St.	$\frac{1}{2}$ 231 $\frac{1}{3}$ 3	d. 0	d. 0	$\frac{1}{2}$ 545 $\frac{1}{3}$ 25	$\frac{1}{2}$ 500 $\frac{1}{3}$ 19
	9 ,,	$\frac{1}{2}$ 572 $\frac{1}{3}$ 12	$\frac{1}{2}$ 301 $\frac{1}{3}$ 13	$\frac{1}{2}$ 268 $\frac{1}{3}$ 4	$\frac{1}{2}$ 600 $\frac{1}{3}$ 26	$\frac{1}{2}$ 600 $\frac{1}{3}$ 16
	24 ,,	$\frac{1}{2}$ 665 $\frac{1}{3}$ 11	$\frac{1}{2}$ 600 $\frac{1}{3}$ 10	$\frac{1}{2}$ 600 $\frac{1}{3}$ 14	$\frac{1}{2}$ 388 $\frac{1}{3}$ 4	$\frac{1}{2}$ 300 $\frac{1}{3}$ 8
	48 ,,				$\frac{1}{2}$ 291 $\frac{1}{3}$ 1	$\frac{1}{2}$ 262 $\frac{1}{3}$ 5
Vir.	Sofort	$\frac{1}{2}$ 24 $\frac{1}{3}$ 0	d. 17 $\frac{1}{2}$ 0	d. 0	$\frac{1}{2}$ 856 $\frac{1}{3}$ 38	$\frac{1}{2}$ 931 $\frac{1}{3}$ 18
	3 St.	$\frac{1}{2}$ 226 $\frac{1}{3}$ 2	d. 181 $\frac{1}{2}$ 1	d. 1	$\frac{1}{2}$ 1178 $\frac{1}{3}$ 31	$\frac{1}{2}$ 896 $\frac{1}{3}$ 48
	9 ,,	$\frac{1}{2}$ 1053 $\frac{1}{3}$ 40	$\frac{1}{2}$ 962 $\frac{1}{3}$ 21	$\frac{1}{2}$ 62 $\frac{1}{3}$ 2	$\frac{1}{2}$ 920 $\frac{1}{3}$ 10	$\frac{1}{2}$ 920 $\frac{1}{3}$ 10
	24 ,,	$\frac{1}{2}$ 726 $\frac{1}{3}$ 95	$\frac{1}{2}$ 702 $\frac{1}{3}$ 32	$\frac{1}{2}$ 671 $\frac{1}{3}$ 42	$\frac{1}{2}$ 596 $\frac{1}{3}$ 16	$\frac{1}{2}$ 596 $\frac{1}{3}$ 16

		Satz 3	Abguß 1	Abguß 2	Abguß 3	Kontrolle
Vaccin.	Sofort	$\frac{1}{2}$ 450 $\frac{1}{3}$ 18	d. 530 $\frac{1}{2}$ 11	d. 55 $\frac{1}{2}$ 8	d. 550 $\frac{1}{2}$ 7	d. 550 $\frac{1}{2}$ 14
	3 St.	$\frac{1}{2}$ 500 $\frac{1}{3}$ 19	$\frac{1}{2}$ 94	$\frac{1}{2}$ 142	d. ca. 800	d. ca. 800
	9 ,,	$\frac{1}{2}$? $\frac{1}{2}$ 13	$\frac{1}{2}$ 390 $\frac{1}{3}$ 6	$\frac{1}{2}$ 256 $\frac{1}{3}$ 3	$\frac{1}{2}$ 330 $\frac{1}{3}$ 4	$\frac{1}{2}$ 520 $\frac{1}{3}$ 6
	24 ,,	$\frac{1}{2}$ 380 $\frac{1}{3}$ 6	$\frac{1}{2}$ 648 $\frac{1}{3}$ 3	$\frac{1}{2}$ 600 $\frac{1}{3}$ 2	$\frac{1}{2}$ 600 $\frac{1}{3}$ 5	$\frac{1}{2}$ 600 $\frac{1}{3}$ 5
	48 ,,	$\frac{1}{2}$ 179 $\frac{1}{3}$ 1	$\frac{1}{2}$ 235	$\frac{1}{2}$ 125	$\frac{1}{2}$ 186	$\frac{1}{2}$ 130

Vir.	Sofort	1/2 893 1/3 21	d. 1233 1/2 27	d. 1204 1/2 21	d. 1102 1/2 101	d. 1218 1/2 9
	3 St.	1/2 981 1/3 24	1/2 141 1/3 2	1/2 93 1/3 5	1/2 192 1/3 1	1/2 336 1/3 20
	9 „	1/2 988 1/3 50	1/2 952 1/3 30	1/2 408 1/3 10	1/2 867 1/3 67	1/2 684 1/3 31
	24 „	1/2 560 1/3 23	1/2 500 1/3 8	1/2 500 1/3 6	1/2 520 1/3 11	1/2 600 1/3 22

Es wird also bei jeder Einsaatgröße, wenn auch mit verschiedener Schnelligkeit, die gleiche Endzahl erreicht. 'Diese Endzahlen sindbei den beiden Rassen trotz des recht verschiedenen Wachstums in der Flüssigkeit annähernd gleich, bei dem nur als Bodensatz wachsenden, virulenten Milzbrand sogar etwas höher als bei dem trübenden Vaccin. Die Herstellung einer künstlichen M-Konzentration führt zu einem Gleichbleiben der Bakterienzahl während des größten Teiles der Versuchsdauer, schließlich von einem merkbaren Absinken begleitet, das besonders beim virulenten Stamme, bei dem die Anfangszahlen ungewöhnlich hohe waren, hervortritt. Die als verbrauchte Nährlösung betrachteten Abgüsse sind in Wirklichkeit so wenig verbraucht, daß die Bakterienzunahme in ihnen sich kaum von der einer Kontrollprobe mit frischer Fleischbrühe unterscheidet. Um dies noch genauer festzustellen, wurden die Satz- und Abgußproben des obigen Versuches mit virulenten Bazillen nach 24 Std. Wachstum zentrifugiert, die Sätze in frischer Brühe aufgeschwemmt, die Abgüsse zugleich mit einer Kontrolle (frische Brühe) neu beimpft.

Tabelle XI.

Anordnung und Bezeichnung wie gewöhnlich.

	Sätze der Satzproben 1—3			Abgüsse der Satzproben 1—3		
	1	2	3	1	2	3
Sofort	1/2 269	1/2 224	1/2 180	1/2 17	1/2 14	1/2 8
3 St.	1/2 378	2/2 250	1/2 200	1/2 127	1/2 775	1/2 93
9 St.	1/2 296	1/2 250	1/2 250	1/2 344	1/2 300	1/2 261

	Sätze der Abgußproben 1—3			Abgüsse der Abgußproben 1—2			Kontrolle
	1	2	3	1	2	3	
Sofort	1/2 235	1/2 148	1/2 260	1/2 7	1/2 20	1/2 6	1/2 39
3 St.	1/2 285	1/2 280	1/2 280	1/2 71	1/2 97	1/2 110	1/2 259
8 St.	1/2 600	1/2 600	1/2 600	1/2 233	1/2 251	1/2 272	1/2 685

Es entsprechen hier die Abgüsse einem dreimaligen Wachstum bei verhältnismäßig kleiner Impfung und einem zweimaligen nach sehr starken Beimpfung, aber von einer Vermehrungshinderung ist selbst in der kurzen Zeit von 9 Std. keine Rede. Kaum irgendwo so deutlich wie bei Milzbrand läßt sich also zeigen, daß der mit der Erreichung der M-Konzentration eintretende Zunahmsstillstand, weder auf Nährbodenerschöpfung noch auf schädliche Stoffwechselerzeugnisse zurückzuführen ist.

Eines Hinweises bedarf die zwar nicht regelmäßig, aber im Laufe der Versuche nicht seltene Erscheinung, daß nach kürzeren Zeiten, z. B. nach 9 Std. eine größere Zahl lebender Bakterien gefunden wurde als nach 24 Std., welche Zeit in der Regel als die der endgültig erreichten M-Konzentration zu betrachten sein dürfte. Die Zahlen können oft durch Versuchsfehler nicht erklärt werden, scheinen aber einer sonstigen Erklärung derzeit noch nicht zugänglich.

Auch für Milzbrand in allen verwendeten Stämmen ließ sich die Erscheinung feststellen, daß Einsaaten in frische Fleischbrühe, die höher sind, als die erreichbare M-Konzentration, in der Regel nicht nur nichts von einer Vermehrung erkennen lassen, sondern ein Absinken der Zahl lebender Bazillen bis ungefähr zu den Zahlen der M-Konzentration selbst.

Tabelle XII.

Die Technik ist bei den entsprechenden Versuchen mit y-Dysenterie geschildert, die Bodensätze von 1; 4, 2; 8, 3; 16 ccm 24 Std. alter Brühezucht wurden in je 4 ccm der gleichen aber frischen Brühe verteilt. Die Kontrollprobe 4) mit 4 ccm Brühe erhielt eine Impfung mit einem Tropfen der Milzbrandkultur.

	Vaccin				Virulent			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Sofort	1/3 35	1/3 98	1/3 109	1/2 18	1/3 54	1/3 133	1/3 228	1/2 28
3 St.	1/3 60	1/3 91	1/3 180	1/2 434	1/3 73	1/3 73	1/3 149	1/2 112
9 ,,	1/3 79	1/3 69	1/3 40	1/2 1500 1/3 131	1/3 60	1/3 99	1/3 150	1/3 16
24 ,,	1/3 21	1/3 50	1/3 36	1/2 700 1/3 95	1/3 19	1/3 24	1/3 46	1/3 21

Der Versuch, bei dem nur die genauer bestimmbaren Verdünnungszahlen angegeben sind, bedarf keiner weiteren Erläuterung; er wurde dadurch ergänzt, daß alle Proben nach 24 Std. Wachstum nochmals zentrifugiert und die Sätze wieder in je 4 ccm frischer Nährbrühe aufgeschwemmt wurden. Auch die Abgüsse wurden nach frischer Einsaat untersucht.

	Vaccin						
	Satz 1	Satz 2	Satz 3	Abguß 1	Abguß 2	Abguß 3	Kontrolle
Sofort	1/3 11	1/3 25	1/3 19	1/2 64	1/2 39	1/2 35	1/2 18
3 St.	1/3 29	1/3 48	1/3 40	1/2 96	1/2 49	1/2 51	1/2 62
9 ,,	1/3 50	1/3 44	1/3 17	1/2 311 1/3 1	1/2 118	1/2 229	1/2 500
24 ,,	1/3 16	1/3 12	1/3 12	1/3 10	1/2 293 1/3 5	1/3 301 1/3 9	1/2 400 1/3 19

	Virulent						
	Satz 1	Satz 2	Satz 3	Abguß 1	Abguß 2	Abguß 3	Kontrolle
Sofort	1/3 25	1/3 27	1/3 22	1/2 45	1/2 70	1/2 75	1/2 0
3 St.	1/3 13	1/3 24	1/3 27	1/2 57	1/2 85	1/2 81	1/2 95
9 ,,	1/3 26	1/3 19	1/3 36	1/2 685	1/2 391	1/2 185	1/2 215
24 ,,	1/3 8	1/3 41	1/3 18	1/3 26	1/3 17	1/3 4	1/3 11

Die Anwesenheit von toten Bakterienleibern, also bloßer Bazillensubstanz, vermag auch bei Milzbrand die Besonderheiten der M-Konzentration nicht zu erklären. Denn sät man in eine vollendete M-Konzentration frischen Milzbrand ein, so ändert sich an der Bakterienzahl praktisch nichts. Wurde die Kultur vorher bei 56—58° abgetötet, so vermehrten sich frischeingesäte Bazillen ziemlich unbehindert durch die massenhaft vorhandenen toten Bakterienleiber und das was aus ihnen in Lösung gegangen ist. Für künstlich hergestellte M-Konzentrationen gilt das gleiche.

Tabelle XIII.

Von einer 24 Std.-Kultur in Fleischbrühe wurden hergestellt:
1. 4 ccm,
2. 4 ccm ½ Std. 56 bis 58°,
3. 4 ccm zentrifugiert, Satz in 4 ccm frischer Brühe verteilt,
4. Abguß von 3,
5. 4 ccm ½ Std. 56 bis 58°, dann zentrifugiert, Satz in 4 ccm frischer Brühe verteilt,
6. Abguß von 5,
7. 4 ccm frischer Brühe.

In alle Proben erfolgt Einsaat von je einem Tropfen Brühekultur.

	Vaccin						
	1	2	3	4	5	6	7
Sofort	1/3 25	1/2 15	1/3 46	1/2 85	1/2 26	1/2 19	1/2 22
3 St.	1/3 48	1/2 67	1/3 47	1/2 127	1/2 74	1/2 70	
9 ,,	1/3 32	1/2 421	1/3 37	1/2 235	1/3 70	1/2 900 1/3 10	1/2 1000 1/3 57
24 ,,	1/3 19	1/2 482	1/3 30	1/2 182	1/3 76	1/2 690 1/3 9	1/2 1000 1/3 65

	Virulent 1	2	3	4	5	6	7
Sofort	1/3 125	1/2 139	1/3 135	1/2 158	1/2 91	1/2 142	1/2 100
3 St.	1/3 132	1/2 108	1/3 138	1/2 228	1/3 166	1/2 137	1/2 189
9 „	1/3 118	1/2 196	1/3 95	1/2 216	1/3 116	1/2 389 1/3 9	1/3 99
24 „	1/3 43	1/2 485	1/3 62	1/2 293	1/3 65	1/2 532 1/3 20	1/3 93

Aus diesen Versuchen läßt sich ein Einfluß der toten Bazillen in frischer Nährlösung sicher nicht erkennen. Eher ist er im Vergleich der Kontrolle mit den Proben 2 zu vermuten: diese entsprechen aber ihrerseits genau den Proben 4 und 6, also Abgüssen nach erfolgtem Wachstum, welche zwar nie eine Vermehrungsunmöglichkeit, aber öfters (s. oben) eine gewisse Wachstumsverzögerung ergeben.

Um den Einfluß der Abgüsse (also der verbrauchten oder mit etwa schädlichen Stoffen belasteten Kulturflüssigkeit) noch weiter zu prüfen, wurde folgende Versuchsanordnung benützt.

Tabelle XIV.

24 Std. Brühezucht wurde in Teilen zu je 2 ccm zentrifugiert. Die Sätze wurden in reiner Brühe wieder aufgeschwemmt, die Abgüsse in verschiedener Menge der ursprünglichen Zucht zugesetzt:

1. 2 ccm Zucht
2. 2 „ „ + 0,5 ccm Abguß
3. 2 „ „ + 1 „ „
4. 2 „ „ + 2,5 „ „
5. Satz von 2 ccm + 2 ccm Brühe
6. „ „ 2 „ + 2,5 „ „
7. „ „ 2 „ + 3 „ „
8. „ „ 2 „ + 2,5 „ ,

	Vaccin 1	2	3	4	5	6	7	8	Virulent 1	2	3	4	5	6	7	8
Sofort	35	29	26	18	22	18	15	10	52	30	24	18	21	17	15	7
3 St.	47	33	27	91	25	18	27	16	55	30	34	22	30	25	25	9
9 „	33	29	18	15	22	42	35	14	22	15	15	19	26	20	25	18
24 „	24	24	14	16	19	12	12	11	2?	9	8	5	9	13	8	9

Für alle Versuche sind die Zahlen der 1/3-Verdünnung angeführt.

Es läßt sich somit in keiner Weise zeigen, daß eine einmal oder mehrfach bewachsene Nährflüssigkeit einen nachweisbaren schädlichen Einfluß auf das Wachstum frischeingeimpfter Bakterien hätte. Für Milzbrand und Fleischbrühe ist ein solcher überhaupt nicht nachweisbar, bei anderen Arten tritt er höchstens so hervor, daß die Entwicklung langsamer erfolgt als in frischer Nährlösung. Älter gewordene Zuchten, in denen das Auftreten schädlicher Stoffe nicht in Abrede zu stellen ist, in dieser Hinsicht zu untersuchen, lag keine Veranlassung vor; jedenfalls läßt sich die M-Konzentration auf diese Weise nicht erklären.

Versuche, die Nährböden zu verbessern, d. h. nicht nur die Menge der gebildeten Bakteriensubstanz, sondern auch die Zahl der lebenden Bakterien, also die M-Konzentration, zu erhöhen, wurden mit Traubenzucker und mit Serum durchgeführt. Traubenzuckersatz zu Fleischbrühe verstärkt die Trübung bedeutend, für Serum ist dies mindestens nicht deutlich der Fall.

Tabelle XV.

Es werden folgende Proben angesetzt und beimpft.

1. 5 ccm Brühe,
2. 4,5 ccm Brühe, 0,5 ccm Brühe mit 5% Traubenzucker,
3. 4 ccm Brühe, 1 ccm Brühe mit 5% Traubenzucker,
4. 2,5 ccm Brühe, 2,5 ccm Brühe mit 5% Traubenzucker.

	Vaccin			
	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4
Sofort	d. 1	d. 0	d. 0	d. 1
3 St.	d. 0	d. 9	d. 6	d. 21
9 „	1/2 10	1/2 14	1/2 46	1/2 250
24 „	1/2 560 1/3 20	1/2 1200 1/3 120	1/2 1300 1/3 120	1/2 1660 1/3 130
32 „	1/2 700 1/3 43	1/2 1900 1/3 100	1/2 960 2/3 35	1/2 720 1/3 28
48 „	1/2 560 1/3 25	1/2 350 1/3 16	1/2 550 1/3 22	1/2 560 1/3 21

	Virulent			
	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4
Sofort	d. 0	d. 0	d. 1	d. 0
3 St.	d. 0	d. 1	d. 0	d. 1
9 „	1/2 2	1/2 10	1/2 20	1/2 58
24 „	1/2 340 1/3 7	1/2 1500 1/3 72	1/3 1650 1/3 87	1/2 1900 1/3 100
32 „	1/2 315 1/3 7	1/2 1100 1/3 36	1/2 980 1/3 25	1/2 800 1/3 17
48 „	1/2 250 1/3 3	1/2 900 1/3 40	1/2 400 1/3 10	1/2 250 1/3 6

Versuche mit den zwei anderen abgeschwächten Stämmen hatten das gleiche Ergebnis, das sich so ausdrücken läßt, daß Zusatz von Traubenzucker die Bakterienzunahme bei sehr geringer Einsaat offenkundig beschleunigt, nach 9 und 24 Std., zum Teil auch noch nach 33 Std. erhöht, daß aber dann ein Absinken stattfindet, welches die Zahlen der Proben einander wieder sehr nähert. Es war dabei nicht selten zu beobachten (z. B. Versuch mit virulentem Milzbrand), daß das Absinken der Bakterienzahl in den Proben mit viel Traubenzucker ein besonders starkes ist. Der Befund entspricht ganz der unmittelbaren Beobachtung, welche die stärkere Trübung bei gleicher oder sogar geringerer Bakterienzahl nur durch vermehrte Bildung, aber auch gesteigertes Absterben von Bakterien zu erklären vermag.

Es liegt natürlich nahe, dieses Absterben auf Gärungsprodukte zurückzuführen, zu deren Entstehung der Zucker Veranlassung gibt. Im Versuche läßt sich das aber nicht deutlich feststellen.

Tabelle XVI.

Anordnung zunächst genau wie im vorigen Versuche. Nach 24 Std. Wachstum der Proben wurden sie zentrifugiert, die Abgüsse nach Einsaat für sich untersucht, die Sätze aber in verkehrter Reihenfolge der Nährflüssigkeiten aufgeschwemmt, so daß der Satz der Probe 1 in frischer Nährlösung 4, der der Probe 2 in Nährlösung 3 usw. enthalten war.

	Vaccin			
	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4
Sofort	d. 0	d. 0	d. 2	d. 0
3 St.	d. 1	d. 3	d. 6	d. 13
9 „	d. 130 1/2 4	d. 750 1/2 35	d. 1400 1/2 65	d. ∞ 1/2 ca. 500
24 „	1/2 500 1/3 20	1/2 1710 1/3 110	1/2 2000 1/3 140	1/2 2200 1/3 100

	Virulent			
	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4
Sofort	d. 2	d. 0	d. 1	d. 1
3 St.	d. 2	d. 0	d. 2	d. 3
9 „	d. 140 1/2 4	d. 600 1/2 6	d. 720 1/2 12	d. 1120 1/2 38
24 „	1/2 400 1/3 13	1/2 1200 1/3 95	1/2 1795 1/3 95	1/2 1880 1/3 85

	Satz 1	Satz 2	Satz 3	Satz 4	Abguß 1	Abguß 2	Abguß 3	Abguß 4
Sofort	1/3 23	1/3 70	1/3 120	1/3 80	1/2 50	1/2 200	1/2 160	1/2 200
3 St.	1/3 36	1/3 550	1/3 125	1/3 50	1/2 100	1/2 150	1/2 270	1/2 230
9 ,,	1/3 42	1/3 100	1/3 120	1/3 70	1/2 300	1/2 20	1/2 270	1/2 80
24 ,,	1/3 35	1/3 30	1/3 25	1/3 70	1/2 400	1/2 12	1/2 350	1/2 24

	Satz 1	Satz 2	Satz 3	Satz 4	Abguß 1	Abguß 2	Abguß 3	Abguß 4
Sofort	1/3 13	1/3 70	1/3 50	1/3 20	1/2 50	1/2 80	1/2 45	1/2 55
3 St.	1/3 20	1/3 60	1/3 80	1/3 72	1/2 80	1/2 112	1/2 72	1/2 45
9 ,,	1/3 70	1/3 75	1/3 100	1/3 20	1/2 270	1/2 210	1/2 70	1/2 33
24 ,,	1/3 25	1/3 21	1/3 29	1/3 35	1/2 200	1/2 210	1/2 80	1/2 30

Das Zentrifugieren der Ausgangsproben war zu einer Zeit erfolgt, wo der Zahlenunterschied zwischen der reinen und der zuckerhaltigen Lösung am schönsten hervortrat. Indem die Sätze jetzt in den umgekehrten, frischen Nährlösungen aufgeschwemmt wurden, wurde erwartet, daß jetzt das Plus an Zunahme, das der Zuckerzusatz herbeiführt, sich mindestens in einer Zunahme der Bakterien im Satz 1 bemerklich machen würde. Nach 9 Std. ist vielleicht, besonders beim virulenten Milzbrand, ein Ansatz dazu vorhanden, groß ist aber der Unterschied nicht, so daß die Ansatzzahlen im allgemeinen wenig Schwankungen aufweisen und nach 24 Std. bei teilweise starkem Absinken der Keimzahl überall nahezu Gleichheit erreicht ist.

Was die hier besonders interessierenden Abgüsse betrifft, so ist zunächst auf Abguß 3 für Vaccin hinzuweisen, der sich abweichend, wie alle anderen, verhält und daher eine Unregelmäßigkeit des Versuchsausfalles darstellt, wie sie im ganzen Verlaufe der Untersuchungen nur sehr selten eintrat. Sieht man von dieser Probe ab, so bemerkt man, daß in den Abgüssen 1 eine gemäßigte Vermehrung der eingesäten Bazillen stattfindet, die wenigstens in den Abgüssen 3 und 4 für virulenten Milzbrand, in dem von 2 und 4 für Vaccin nicht stattfindet. Die Veränderungen der Fleischbrühe durch das Wachstum bei Zuckergehalt scheinen also tatsächlich tiefer zu gehen als ohne diesen. Das gleiche zeigte sich, wenn auch in weniger deutlicher Form für den Milzbrand I, fehlte aber bei Milzbrand VII.

Serum (Rinderserum, diskontinuierlich bei 60° sterilisiert, dabei dicklich geworden) verändert die Zahlenverhältnisse gegenüber der Fleischbrühe ebenfalls.

Tabelle XVII.

Es werden hergestellt und beimpft: 1. 5 ccm Brühe, 2. 4 ccm Brühe + 1 ccm Serum; 3. 2,5 ccm Brühe + 2,5 ccm Serum, 4. 1 ccm Brühe + 4 ccm Serum, 5. 5 ccm Serum.

Virulent

	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5
Sofort	d. 3	d. 0	d. 0	d. 1	d. 1
3 St.	d. 10	d. 8	d. 4	d. 7	d. 8
29 ,,	1/2 42	1/2 87	1/2 427	1/2 400	1/2 193
4 ,,	1/2 242 1/3 13	1/2 dicht 1/3 107	1/2 dicht 1/3 90	1/2 840 1/3 54	1/2 dicht 1/3 83
32 ,,	1/2 420 1/3 23	1/2 532 1/3 53	1/2 672 1/3 101 ?	1/2 882 1/3 68	1/2 680 1/3 62
48 ,,	1/2 286 1/3 5	1/2 337 1/3 9	1/2 820 1/3 32	1/2 888 1/3 74	1/2 904 1/3 55

Vaccin

	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5
Sofort	d. 2	d. 2	d. 1	d. 2	d. 1
3 St.	d. 0	d. 0	d. 1	d. 0	d. 0
9 ,,	d. 217 1/2 5	d. 223 1/2 0	d. 11	d. 53	d. 744
24 ,,	1/2 522 1/3 14	1/2 952 1/3 53	1/2 16	1/2 1246 1/3 39	1/2 1270 1/3 36
32 ,,	1/2 627 1/3 14	1/2 1400 1/3 79	1/2 314 1/3 11	1/2 1490 1/3 128	1/2 428 1/3 53
48 ,,	1/2 658 1/3 23	1/2 500 1/3 13	1/2 858 1/3 67	1/2 600 1/3 32	1/2 376 1/3 24

Abgesehen von der ganz abnorm langsamen Vermehrung in Probe 3 bei Vaccin, erkennt man einen verbessernden Einfluß des Serums, der bei virulentem

Milzbrand nicht sehr hochgradig, aber dafür anhaltend ist, während er für Vaccin (abgesehen von Probe 3) deutlich wird, aber nach 48 Std. wieder verschwindet. Untersuchung der nach 24 Std. abzentrifugierten Sätze ergab das gewöhnliche annähernde Gleichbleiben der Bakterienzahl, die Abgüsse ließen neuerlich, und zwar kaum gehemmte Vermehrung zu.

Nun ist aber das Serum für Milzbrand nicht schlechthin als einfacher Nährboden zu betrachten. Zwar sind im Rinderserum in der Regel keine Alexine vorhanden und überdies hier durch Erhitzen ausgeschaltet, auch hitzebeständige Plättchenstoffe (Gruber und Futaki, Schneider, Weil) fehlen ihm, die besondere Einwirkung, die sich in der Ausbildung der Kapseln bei dem virulenten Stamm äußerte, war aber erhalten und war nach 24 Std. Wachstum immer nachweisbar. Der Stamm Vaccin hatte die Fähigkeit zur Kapselbildung verloren. Es kommt somit hier ein neues Moment in die Untersuchung hinein, dessen Bedeutung nicht leicht abzuschätzen ist. Bis auf weiteres wird man daher gut tun, Serum und Fleischbrühe als gesonderte Nährböden zu betrachten, die nicht unmittelbar zu vergleichen sind: denn bei letzterer kommt wesentlich nur ihr Gehalt an Nährstoffen in Betracht, bei ersteren außer diesem noch ein anderer Einfluß, der sich wenigstens bei virulentem Milzbrand mikroskopisch erkennen läßt.

Verdünnnng verträgt die Fleischbrühe, ohne daß sich dadurch an der M-Konzentration etwas Wesentliches ändert.

Tabelle XVIII.

Es werden hergestellt und beimpft: 1. 5 ccm Brühe, 2. 2,5 ccm Brühe + 2,5 ccm Na Cl, 3. 1 ccm Brühe + 4 ccm Na Cl, 4. 0,5 ccm Brühe + 4,5 ccm Na Cl, 5. 0,1 ccm + 4,9 ccm Na Cl.

	Vaccin				
	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5
Sofort	d. 3	d. 3	d. 1	d. 1	d. 1
3 St.	d. 3	d. 2	d. 2	d. 1	d. 1
9 ,,	$^1/_2$ 200 $^1/_2$ 7	d. 300 $^1/_2$ 7	d. 175 $^1/_3$ 7	d. 200 $^1/_2$ 7	d. 160 $^1/_2$ 5
24 ,,	$^1/_2$ 500 $^1/_3$ 30	$^1/_2$ 800 $^1/_3$ 40	$^1/_2$ 650 $^1/_3$ 30	$^1/_2$ 600 $^1/_3$ 35	$^1/_2$ 250 $^1/_3$ 20
	Virulent				
	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4	Probe 5
Sofort	d. 0	d. 0	d. 1	d. 0	d. 1
3 St.	d. 13	d. 3	d. 4	d. 4	d. 1
9 ,,	d. 490 $^1/_2$ 73	d 503 $^1/_2$ 64	d. 498 $^1/_2$ 32	d. 385 $^1/_2$ 17	d. 230 $^1/_2$ 27
24 ,,	$^1/_2$ 233 $^1/_3$ 9	$^1/_2$ 275 $^1/_3$ 10	$^1/_2$ 250 $^1/_3$ 6	$^1/_2$ 258 $^1/_3$ 8	$^1/_2$ 235 $^1/_3$ 10

Eine Verdünnung der Nährbrühe bis 1 : 50 herab ergibt also fast die gleichen Zahlen der M-Konzentration: höchstens Probe 5 bei Vaccin erscheint etwas, aber jedenfalls nur wenig verschlechtert. Es muß also in der in üblicher Weise hergestellten Fleischbrühe wenigstens für Milzbrand ein sehr großer Überschuß an Nährstoffen vorhanden sein. Um diesen Schluß nachzuprüfen, wurde weiter, ähnlich wie in Tab. 16, vorgegangen. Die obigen Proben wurden nach der letzten Zahlenbestimmung (24 Std.) zentrifugiert und jetzt die Abgüsse nach neuer Impfung, die Sätze nach Aufschwemmung in den Flüssigkeiten in umgekehrter Reihenfolge untersucht.

	Vaccin									
	Satz 1	Satz 2	Satz 3	Satz 4	Satz 5	Abguß 1	Abguß 2	Abguß 3	Abguß 4	Abguß 5
Sofort	456	500	650	600	250	40	30	60	55	25
3 St.	500	450	600	600	250	90	80	100	70	40
9 ,,	400	450	450	450	300	160	200	200	200	220
24 ,,	450	430	500	450	350	200	250	230	300	300
	Virulent									
Sofort	239	242	248	251	254	7	2	5	10	8
3 St.	218	277	295	287	300	67	55	55	23	20
9 ,,	364	350	328	300	330	188	243	231	215	173
24 ,,	300	366	367	419	331	269	310	410	300	182

Alle Zahlen der Tabelle beziehen sich auf ½-Verdünnung. Im ganzen bleiben also die Zahlen für die Sätze gleich oder weisen nur eine geringe Zunahme auf, obwohl die ursprünglich in 1 : 50 gewachsene Bakterienmenge jetzt in reiner Fleischbrühe aufgeschwemmt ist usw. Der in dieser vorhandene Überschuß an Nährstoffen wird also, sobald einmal die M-Konzentration erreicht ist, überhaupt nicht ausgenutzt, mindestens nicht in dem Sinne, daß er zu einer wesentlichen Zunahme der Bakterienzahl führen könnte. Ob er für die nach Erreichung der M-Konzentration einsetzende und einzig übrigbleibende Vermehrung bei Lebendvollstillstand (Bail) von Bedeutung ist, bildet eine gesondert zu studierende Frage.

Aber auch die aus den Brüheverdünnungen sich ergebenden Abgüsse sind noch keinswegs erschöpft und nur bei Abguß 5 (besonders mit virulentem Milzbrand) scheint eine wirkliche Verschlechterung vorzuliegen.

Serum läßt sich ebenfalls mindestens 10fach mit Kochsalzlösung verdünnen, ohne dadurch für die Erzeugung der M-Konzentration untauglich zu werden; meist waren die erlangten Zahlen in Konzentrationen 1:5 und 1:10 verdünntem Serum gleich, mitunter wurden sie sogar im verdünntem Serum früher erreicht.

Aus derartigen Verdünnungsversuchen geht aber hervor, daß die Benützung der üblichen Fleischbrühe mindestens bei gewissen Bakterien eine Verschwendung darstellt, falls es dabei nur darauf ankommt, die höchsterreichbare Zahl von lebenden Bakterien zu erlangen. Wenn im allgemeinen eine solche Fleischbrühe stärker getrübt wird, als eine verdünnte, so ist die Ursache in einer Vermehrung der Bazillensubstanz durch tote Bakterien zu suchen, welche unter Umständen mehr Nachteile als Vorteile bringen, z. B. das Resultat vom genaueren Tierversuch trüben könnte. Selbst dort, wo tatsächlich, wie etwa in zuckerhaltigen Nährböden, zeitweise eine höhere als die sonstige M-Konzentration zu erzielen ist, handelt es sich um einen vorübergehenden Zustand, der sich in der Regel wieder recht schnell ausgleicht.

Die mitgeteilten Versuche überhaupt erweitern die bisherigen Ergebnisse über die M-Konzentration von Bakterien. Sie zeigen, daß die bestimmte Konzentrationsdichte lebender Bakterien in flüssigen Nährböden nicht nur für trübend wachsende Arten, also solche mit allgemeiner Verbreitung gilt, sondern auch für solche, deren Wachstum auf bestimmte Stellen des Nährbodens beschränkt ist. Hat die Tatsache der M-Konzentration schon bei den ersteren etwas Überraschendes, so steigert sich dies bei den Wuchsformen, welche Milzbrand oder die abgeänderten Stämme von y-Dysenterie zeigen. Diese erwecken ja den Anschein, als ob immer nur ein beschränkter Teil des Nährbodens ausgenützt würde, so daß ein Aufschütteln einer z. B. nach 24 Std. als reiner, fädiger Satz gewachsenen Milzbrandkultur, neuen Nährstoff zur Ausnützung bringen und die Bakterienzahl erhöhen müßte. Und doch trifft dies nicht zu und ein satzbildender Stamm unterscheidet sich in dieser Hinsicht kaum von einem trübenden.

Wohl endgültig erscheint die Vermutung widerlegt, als ob Nährbodenerschöpfung und Stoffwechselprodukte des Wachstums die Beschränktheit einer Population von Bakterien erklären könnte. Ohne im geringsten anzweifeln zu wollen, daß beides bei sehr alten Zuchten oder bei besonderen Nährböden eine Rolle spielen kann, für die übliche

Fleischbrühe und die hier gewählten Versuchszeiten kommen beide Umstände nicht in Betracht. Es hat sich klar zeigen lassen, daß diese Fleischbrühe Nährstoffe in einem so großen Überschusse besitzt, daß eine vielfache Verdünnung ihre Eignung zur Bildung der überhaupt höchsterreichbaren Mengen lebender Bakterien nicht beeinträchtigt. Was aber über diese hinaus doch erzeugt wird, verfällt, und zwar schon in relativ sehr kurzen Zeiten, dem Untergange. Als verbessernd angesehene Zusätze führen im Grunde genommen auch nur zu einer Vermehrung der Bakteriensubstanz, aber nicht zu einer Erhöhung der Populationsdichte. Wohl gelingt es, insbesondere für y-Dysenterie zu zeigen, daß zuckerhaltige Nährböden die Zahl lebender Bakterien über die sonst gewöhnliche M-Konzentration hinaus steigern, aber dieser Zustand hält nicht lange an und ist von einer sehr frühzeitigen Annäherung an die Zahlen dieser gefolgt. Es ist also auch diese Steigerung der Bkaterienzahl, die mit einer Schnelligkeit der Zunahme einhergeht, ein besonderer Ausdruck der Tatsache, daß zwar eine Anhäufung der Bakteriensubstanz, aber nicht eine beliebige von lebenden Bakterien möglich ist.

Bedenkt man, daß die Erscheinungen der M-Konzentration nunmehr bei vielen dem Wachstum und der systematischen Stellung nach ganz verschiedenen Bakterienarten nachgewiesen sind, so können sie wohl als für alle Bakterienzuchten in flüssigen Nährböden giltig angesehen werden. Jede Bakterienart hat wahrscheinlich ihre ganz eigentümliche M-Konzentration, die für den gleichen Nährboden konstant ist.

Verschiedene Nährböden können aber eine verschiedene M-Konzentration zeigen, so ist z. B. die des reinen, allerdings durch Hitze inaktivierten Rinderserums, von der der Fleischbrühe verschieden, und zwar im allgemeinen niedriger. Das ist nicht ohne weiteres verständlich, so lange man nur den Nährstoffgehalt beider ins Auge faßt, denn der Verdünnungsversuch zeigt, daß sowohl Serum als Brühe Nährstoffe in großem Überschusse enthalten müssen. Ist dies aber der Fall, so müßten beide auch die annähernd gleiche M-Konzentration ergeben. Da das nicht zutrifft, so müssen im Serum Hemmungswirkungen vorliegen, die entweder chemischer Art sind, also etwa Gifte besonderer Wirkung, oder physikalischer Natur. Tatsächlich läßt sich auch in gewissen Fällen durch Verdünnung, also durch scheinbare Nährbodenverschlechterung, eine Verbesserung der M-Konzentration erzielen. In solchen Feststellungen ist der Grund und auch die Methode für eine neue Untersuchungsart des Bakterienwachtums in den gebräuchlichen Nährböden gegeben.

Nicht recht klar ist die Erscheinung, daß zwei Mikroorganismen von so verschiedenem Brühewachstum wie Hyk und der normale y-Stamm[1]) oder der satzbildende, virulente und der trübende, abgeschwächte Milzbrand die gleiche M-Konzentration zeigen. Die Satzbildung bedeutet ja eine außerordentliche Anhäufung von Bakterien, die nach dem Ausfall des Kulturversuches lebend sind, in einer kleinen Flüssigkeitsmenge. Wenn nun die Zählung ergibt, daß z. B. Hyk- und y-Zuchten die ungefähr gleiche

1) Myk soll außer Betracht bleiben, da er zwar nicht durchgreifend aber öfters eine niedrigere M-Konzentration als Normal-y erkennen ließ.

Zahl lebender Bazillen enthalten, so sind sie bei ersterem auf einen kleinen Raum zusammengepreßt, bei letzteren über einen großen verteilt, die Populationsdichte ist also bei Hyk und rein räumlich genommen vielmals größer als bei Normal-y. Hier liegt offenbar ein neues und sehr interessantes Problem vor: es dürfte augenblicklich noch schwer zu lösen sein. Legt man aber zur Erklärung der M-Konzentrationen mit Bail die M-Einheiten zugrunde, so ergibt sich sofort, daß diese nicht räumlich gefaßt werden können. Die Ursache des Absterbens der Bakterien bei Überschreiten der M-Konzentration kann nicht etwa eine mechanische sein, in dem Sinne, daß die Bakterien sich gegenseitig beengen, sozusagen den Platz wegnehmen. Damit stimmt überein, daß eine auch sehr hohe Anhäufung von toten Bakterien in einer frischen Nährbrühe die Erreichung der M-Konzentration nicht hindert.

Einfluß der aeroben Mischinfektion auf Entwicklung und Toxinbildung des Bacillus botulinus.

Von

Dr. Max Francillon.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Zürich. Direktor: Professor Dr. W. Silberschmidt.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 30. August 1924.)

Die Auffassungen über die Verbreitung des Bacillus botulinus van Ermengem und seiner Sporen haben im Lauf der letzten Jahre in erster Linie dank der Arbeiten amerikanischer Forscher eine bedeutende Wandlung erfahren. In seiner ersten ausführlichen Arbeit über den Bacillus botulinus sagt van Ermengem (4): „der anaerobe Bazillus scheint in der Natur sehr wenig verbreitet zu sein. Wenigstens gelang es uns bis heute nicht, ihn in folgendem Material, welches anaerobe Verhältnisse darbietet, wieder zu finden. Wir untersuchten daraufhin: Fäzes von Schwein, Kuh und Pferd, von Fischen, von Vögeln, ferner Straßenschmutz, Stalldünger, Mistjauche usw." Wenn auch Kempner und Pollak (12) den Bac. botulinus einmal in Exkrementen eines gesunden Schweines fanden, so blieb doch die eben zitierte Ansicht van Ermengems die herrschende; so findet man sie z. B. in den meisten gebräuchlichen Lehrbüchern der Bakteriologie wieder (Kolle-Hetsch 1917, Friedberger-Pfeiffer 1919, Bezançon 1920), eine Ansicht, die Bitter (1) teilt, wenn er auch auf Grund seiner Statistiken der Behauptung, der Botulismus sei eine seltene Erkrankung, mit Recht widerspricht.

Nun aber haben uns amerikanische Forscher gezeigt, daß wir mit einer viel größeren Verbreitung des Bac. botulinus und seiner Sporen rechnen müssen, als bisher angenommen wurde. Dafür spricht schon die starke Vermehrung von Botulismusfällen in Amerika in den letzten Jahren (siehe R. Blue, 1a), dann aber auch die Ergebnisse der Untersuchungen über die Verbreitung des Bac. botulinus. So hat Burke (2) 1919 den Bac. botulinus auf Kirschen, Gartenpflanzen, im Heu und in Schweinemist gefunden, und zwar sowohl Bac. botulinus Typ A als auch Typ B. 1922/23 erschienen dann in den „Collected Reprints from the George Williams Hooper Foundation for med. research" mehrere Arbeiten von K. F. Meyer

und seinen Mitarbeitern, aus denen die Ubiquität des Bac. botulinus klar hervorgeht. Diese Untersuchungen, die sich zunächst auf Kalifornien erstreckten, wurden ganz systematisch an jungfräulichem Boden, an Garten- und Felderde, an Pflanzen und Früchten und an tierischen Fäzes vorgenommen. Etwa 30 % der Proben ergaben toxische Kulturen, und zwar waren positiv: Von den Proben aus jungfräulichem Boden 51%, aus Garten- und Felderde 46%, von Früchten und Pflanzen 29%, aus tierischem Kot 15%. Diese für Kalifornien gewonnenen Zahlen fanden ihre Bestätigung bei Ausdehnung der Untersuchungen über das ganze Gebiet der Vereinigten Staaten; wenn auch hier die Verbreitung des Bac. botulinus und seiner Sporen nicht so groß war, wie in Kalifornien, so waren doch 20—30% der Proben positiv, so daß K. F. Meyer und B. J. Dubovsky (19) zu folgenden Schlüssen kommen: „Vom praktischen Standpunkt aus ist der Bac. botulinus als ubiquitär zu betrachten und seine Sporen können überall und zu jeder Zeit gefunden werden.“ Diese Befunde erklären auch, weshalb europäische Untersucher den Bac. botulinus so selten fanden — ist er auch nach allem, was wir wissen, in Amerika verbreiteter als in Europa, so ist eben nicht Gartenerde und Mist, bzw. Kot, wo er ja meist gesucht wurde, sein Hauptfundort, sondern frisch gewachsener Boden. Nun aber haben K. F. Meyer und B. J. Dubovsky (20) europäische Erdproben untersucht und ebenfalls Pflanzen und Früchte; so untersuchten sie z. B. Proben (Erde und Früchte) aus der Umgebung von Bern und aus dem Tessin und fanden in 23,5 % der Proben typische Botulinuskulturen; die Proben aus den anderen europäischen Ländern (England, Holland, Belgien, Dänemark) ergaben ebenfalls positive Resultate, wenn auch nicht in so hohen Zahlen wie die schweizerischen Proben. Während aber in Amerika überwiegend der toxischere Typ A gefunden wurde, wurde in den europäischen Proben immer nur der weniger toxische Typ B gefunden, aber doch in solchen Mengen, daß man sagen kann, daß der Bac. botulinus in Europa ubiquitär ist.

Ist nun auch, wie aus Bitters (1) Zusammenstellungen hervorgeht, der Botulismus keineswegs eine seltene Erkrankung, so ist es doch auffällig, daß durch einen in der Natur so weit verbreiteten Mikroben nicht noch mehr Erkrankungen erzeugt werden. Gerade der Umstand, daß die Sporen des Bac. botulinus nach den Arbeiten von K. F. Meyer und J. R. Esty (21) trotz großer Variationen ihrer Hitzebeständigkeit die resistentesten gegen Hitze sind, die wir kennen, läßt uns nach Faktoren suchen, die in der Biologie des Bac. botulinus eine Rolle spielen können.

So unternahmen wir es auf Anregung unseres Lehrers, Herrn Professor Silberschmidt, die Bedeutung der aeroben Mischinfektion für den Bac. botulinus und sein Toxin in einer Reihe von Experimenten zu untersuchen.

Daß beim Bac. botulinus als einem Anaeroben die Vermischung mit aeroben Keimen eine Rolle spielen würde, war nach dem, was wir über die aerobe Mischinfektion bei Tetanus, bei malignem Ödem und Rauschbrand wissen, zu erwarten. Auch in der Botulinusliteratur finden sich einige, wenn auch spärliche Angaben darüber.

So berichtet schon van Ermengem (2) in seiner zweiten Publikation, daß in dem Schinken von Ellezelles, in dem er den Bac. botulinus entdeckte, beständig auch eine dem Micrococcus tetragenus Gaffky sehr ähnliche Tetradenart vorhanden war, und van Ermengem vermutet, daß dieser (an sich kaum pathogene) Tetragenus für die Ellezeller Schinkenintoxikation dadurch bedeutsam war. daß er durch Verbrauch des Sauerstoffs den Bac. botulinus Entwicklung und Toxinbildung ermöglichte, was er durch Versuche in aeroben Bouillonkulturen bestätigte. — 1900 isolierte P. Römer (22) aus einem Schinken den Bac. botulinus, einen großen Kokkus und einen Bazillus aus der Subtilisgruppe und sprach dieselbe Vermutung wie van Ermengem aus, ohne sie aber experimentell zu bestätigen. — Von W. Scholz (23) und vor allem von T. Matzuschita (17) sind dann in dieser Richtung Untersuchungen gemacht worden, auf die wir später zu sprechen kommen werden. — In seiner großen Zusammenfassung berichtet Bitter (1) von ähnlichen Versuchen, ohne aber genauere Angaben zu machen.

Unsere Untersuchungen fanden in drei Richtungen hin statt: I. Einfluß der Beimikroben auf das Wachstum des Bac. botulinus. II. Einfluß der Beimikroben auf die Toxinbildung. III. Einfluß der Beimikroben auf das gebildete Toxin.

Zur Verfügung standen uns zwei Stämme des Bac. botulinus, die im Zürcher Hygiene-Institut isoliert worden waren und über die ganz kurz berichtet werden soll.

Der eine Stamm war 1920 (mündliche Mitteilung von Professor Silberschmidt) aus amerikanischem Büchsenfleisch isoliert worden, nach dessen Genuß ein junger Mann in Davos gestorben war (Bac. bot. Davos).

Der andere Stamm wurde, ebenfalls 1920, aus einem Schinken gezüchtet, nach dessen Genuß 15 Personen (zwei davon tödlich) in der Nähe von Frauenfeld (s. die Arbeit von Stockar (24)) an Botulismus erkrankten. Wir bezeichnen diesen Stamm als Bac. bot. Frauenfeld.

Bevor wir an unsere eigentlichen Aufgaben gingen, wurde das Verhalten dieser beiden Stämme hinsichtlich Wachstum und Toxinbildung untersucht.

Beide erwiesen sich hinsichtlich Wachstum (Nährböden, Temperatur) als typische Bac. botulini, so daß auf ihre Beschreibung verzichtet werden kann. Die Angaben Bitters (1), daß der Bac. botulinus bei 25 bis 30° bedeutend besser als bei 18 bis 25° wächst (trotz aller gegenteiliger Angaben in der Literatur) und die von K. F. Meyer und B. J. Dubovsky (18), daß als Temperaturoptimum für Wachstum und Toxinbildung 35° zu betrachten seien, fanden wir auch bei unseren Stämmen bestätigt. Auf allen Nährböden, die wir anwandten, zeigte sich 35° als Optimaltemperatur.

Als bester Nährboden erwies sich uns Leberbouillon, und zwar die von J. Zeissler (27) angegebene Leberbouillon, die in folgender Weise hergestellt wurde: Frische Meerschweinchenleber wurde in ca. 1 g schwere Stücke zerschnitten, mehrere Stücke im Gesamtgewicht von etwa 5 g wurden dann in Reagensgläser, die 7 bis 8 ccm Bouillon enthielten, getan,

dann die mit einem Wattepfropf verschlossenen Röhrchen bei 108° im Autoklav 30 Minuten lang sterilisiert. Bei der Sterilisation aus koaguliertem Eiweiß entstandene Fetzen wurden bei der Herstellung der Nährböden nicht entfernt, da sie schon ein bis zwei Tage nach der Beimpfung mit Bac. botulinus schwanden. In diesen Nährböden fand ein äußerst üppiges Wachstum unserer beiden Stämme statt, so daß bei 35° nach 24 Stunden schon sehr intensive Gasbildung stattfand und sich in leichter Andeutung der für Bac. botulinus typische Geruch nach Buttersäure zeigte, der 48 Stunden nach der Beimpfung sehr stark wurde. Bei einer Temperatur von 21° fand die Gasbildung erst nach 2 bis 3 Tagen statt.

Für die Toxingewinnung wurde derselbe Nährboden benutzt, aber mit einer kleinen Modifikation:

Große starkwandige Glasröhren von ca. 200 ccm Inhalt wurden mit etwa 100 ccm steriler Bouillon gefüllt. Die Bouillon wurde folgendermaßen hergestellt: 500 g gehacktes Fleisch blieben 12 bis 24 Stunden in 1 l kaltem Wasser stehen; dann wurde das Wasser ausgepreßt, 1% Pepton und 0,5% NaCl zugefügt, eine halbe Stunde im Wasserbad gekocht, mit 4% NaOH auf $P_H = 7{,}5$ bis 7,6 alkalisiert, dann 1 Stunde bei 120° im Autoklav homogenisiert, filtriert, abgekühlt und bei 108° 20 Minuten lang sterilisiert. Diese Bouillon wurde dann mit Meerschweinchen-Leberstücken im Gesamtgewicht von 30 g beschickt, mit einem starken Gummipfropfen, der von einem Glasrohr durchbohrt war, verschlossen und dann im Autoklaven 30 Minuten lang bei 108° sterilisiert. Beimpft wurden diese Nährböden mit etwa 0,2 ccm Bouillon und Satz aus Zeissler-Leberbouillonkulturen, die in Reagensgläsern gezüchtet waren. Sofort nach der Beimpfung wurden die Kolben zur Entfernung des Sauerstoffs etwa 25 bis 30 Minuten mit der Wasserstrahl-Luftpumpe ausgepumpt und durch Zuschmelzen des den Stopfen durchbohrenden Glasrohrs verschlossen. Diese Kulturen wurden dann in einen Brutschrank gestellt, dessen Temperatur auf 34 bis 35° eingestellt blieb.

Das Wachstum in diesen Nährböden war sehr intensiv, nach 4 Tagen waren die Eiweißflocken aus der Bouillon verschwunden, die Bouillon wurde immer klarer, behielt aber doch eine leichte Trübung bei; die Leberstücke verbröckelten und bildeten nach etwa 10 Tagen einen feinkörnigen Satz, in dem sich nur noch wenige größere Leberstücke erhielten; die Gasbildung war äußerst stark, so stark, daß in einem Fall, wo nicht genügend ausgepumpt worden war, der fest eingekeilte Stopfen weggeschleudert wurde.

Nach 18 Tagen wurden die Kolben geöffnet und Ausstriche gemacht, die in allen Fällen typische Formen des Bac. botulinus und seiner Sporen zeigten. Der Inhalt wurde durch sterile Papierfilter filtriert, das Filtrat zum Waschen der noch gebliebenen Leberstücke und des Satzes benutzt, dann durch Porzellankerzen filtriert und in Erlenmeyerkolben gefüllt, dann auf Sterilität geprüft und, ergaben sich die Filtrate als steril, bis zur Verwendung im Kühlraum aufgehoben.

Die Kulturen und Filtrate rochen sehr stark nach Buttersäure.

Auf diese Weise wurde ein sehr starkes Toxin gewonnen, über dessen Wirksamkeit wir im folgenden berichten werden.

Kulturell zeigten sich zwischen den Davoser und dem Frauenfelder Stamm keine wesentlichen Unterschiede; beide Stämme zeigten dieselben Eigenschaften, nur darin waren sie etwas verschieden, daß beim Davoser Stamm Gasbildung und Geruch etwas intensiver war und auch etwas rascher eintrat (ca. 1 Tag) als beim Frauenfelder; außerdem war die Schwärzung des v. Hiblerschen Hirnbreies (11) durch Bac. botulinus Davos stärker als durch Bac. botulinus Frauenfeld.

Hinsichtlich der Toxizität aber zeigten sich größere Unterschiede.

Als Versuchstiere verwandten wir Meerschweinchen und weiße Mäuse und als Intoxikationsmodus die subkutane Injektion steriler Toxinfiltrate. Erkrankten oder verendeten die Tiere, so war es stets unter den typischen Botulismussymptomen (Paralyse sämtlicher Muskeln, die mit den Bauchmuskeln beginnt, Ptose, zuerst rasche, dann sehr verlangsamte Atmung, dyspnoische Anfälle, van Ermengem (6)).

Aus Tabelle I und II ergibt sich, daß das vom Davoser Stamm gebildete Toxin bedeutend stärker ist als das vom Frauenfelder gebildete, vor allem für Mäuse. Regelmäßig traten die Erscheinungen beim Davoser früher und stärker auf als beim Frauenfelder Stamm — so war z. B. eine Maus, die $^{1}/_{50000}$ ccm Frauenfelder Toxin subkutan injiziert bekam, nach 2 Tagen viel weniger krank und lahm als eine andere, die zur gleichen Zeit $^{1}/_{200000}$ ccm Davoser Toxin erhielt.

Tabelle I.

Subkutane Injektionen von Botulinus-Toxin-Bouillon.
Meerschweinchen. Zeit in Stunden angegeben.

Versuch-Nr.	Meerschweinchen-Nr.	Meerschweinchen-Gewicht	Injektionsmenge in ccm $^{1}/_{10}$	$^{1}/_{1000}$	$^{1}/_{10000}$	$^{1}/_{50000}$
Bac. botulinus Davos						
3	2	210	+ 12			
21	5	235		+ 24		
22	6	210			+ 41½	
23	7	210				0
Bac. botulinus Frauenfeld						
2	1	200	+ 12			
24	8	235		+ 24½		
25	9	205			+ 49	
26	10	200				0

Tabelle II.

Subkutane Injektion von Botulinus-Toxin-Bouillon.
Weiße Mäuse. Beobachtungsdauer 8 Tage. Zeit in Tagen angegeben.

Versuch-Nr.	Tier-Nr.	Injektionsmenge in ccm $^{3}/_{100}$	$^{1}/_{1000}$	$^{1}/_{10000}$	$^{1}/_{100000}$	$^{1}/_{200000}$
Davos						
13	8	+ ½ T.				
15	10		+ $^{3}/_{4}$			
17	12				+ 2½	
19	14					+ 5½
Frauenfeld.						
14	9	+ ½				
138	87			+ $^{3}/_{4}$		
20	15	$^{1}/_{50000}$: schwer krank.				
18	13				krank	

Tier 15 und 13 nach etwa vier Tagen wieder ganz erholt.

Der Vergleich mit den in der Literatur angegebenen letalen Dosen ergibt, daß wir im Davoser wie im Frauenfelder Stamm zwei sehr toxigene Stämme vor uns haben — ihrer Toxizität nach gehören beide zum Typus A. Typus B ist bei kleineren Dosen als $^1/_{5000}$ ccm intravenös auf weiße Mäuse nicht mehr wirksam, während unser Frauenfelder Stamm noch bei $^1/_{100000}$ ccm subkutan deutliche Krankheitssymptome gibt. Zur Identifizierung unserer Stämme mit Typ A oder B stellten wir mit dem in den Höchster Farbwerken hergestellten und von Hetsch (9) beschriebenen Botulismusserum eine Reihe von Versuchen an, die in Tabelle III und IV zusammengefaßt sind. Während Tabelle III deutlich zeigt, daß das Serum B keinen Einfluß auf unsere Stämme hat, diese also zum Typ A gehören müssen,

Tabelle III.

Subkutane Injektion von Botulinus-Toxin- und Antitoxin-Gemisch nach ¾ bis 1stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur. Weiße Mäuse.

Versuch Nr.	Tier Nr.	Toxin Stamm	Toxin Menge	Antitoxin Typ	Antitoxin Menge	
187	126	D	$^1/_{20000}$	A	$^1/_{2000}$	0
192	131	D	$^1/_{2000}$	A	$^1/_{2000}$	+ 2½ T.
200	139	D	$^1/_{2000}$	A	$^1/_{500}$	0
189	128	D	$^1/_{20000}$	B	$^1/_{2000}$	l. kr. ?
194	133	D	$^1/_{2000}$	B	$^1/_{2000}$	+ ½ T.
198	137	D	$^1/_{2000}$	B	$^1/_{500}$	+ 1½ T.
188	127	F	$^1/_{20000}$	A	$^1/_{2000}$	0
193	132	F	$^1/_{2000}$	A	$^1/_{2000}$	0
197	136	F	$^1/_{2000}$	A	$^1/_{500}$	0
190	129	F	$^1/_{20000}$	B	$^1/_{2000}$	0
195	134	F	$^1/_{2000}$	B	$^1/_{2000}$	+ 1 T.
199	138	F	$^1/_{2000}$	B	$^1/_{500}$	+ 3 T.
Kontrollen						
185	124			A	$^1/_5$ ccm	0
191	130			B	$^1/_5$ ccm	0
15	10	D	$^1/_{1000}$			+ ¾ T.
138	87	F	$^1/_{10000}$			+ ¾ T.

Tabelle IV.

Prüfung der Wirkung von Botulinus-Antitoxin in verschiedenen Zeitabständen, nach vorheriger Intoxikation mit Botulinus-Toxin (subkutan injiziert). Weiße Mäuse.

Versuch Nr.	Tier Nr.	Toxinmenge in ccm	Intervall in Stunden	Antitoxinmenge	Befund nach 4 Tagen
202	141	D $^1/_{2000}$	2	A $^1/_{50}$	blieb gesund.
203	142	D $^1/_{2000}$	2	B $^1/_{50}$	sehr krank, lahm.
204	143	D $^1/_{2000}$	6	A $^1/_5$	am 2. Tag leicht krank, erholt sich völlig..
205	144	D $^1/_{2000}$	6	B $^1/_5$	am 2. Tag sehr schwer krank, lahm, erholt sich.
206	145	F $^1/_{1000}$	0	A $^1/_{500}$	krank, erholt sich 1 Tag post injectionem.
207	146	F $^1/_{1000}$	0	B $^1/_{500}$	krank.
208	147	F $^1/_{1000}$	2	A $^1/_{50}$	blieb gesund.
209	148	F $^1/_{1000}$	2	B $^1/_{50}$	+ 1¼ Tag post inject.
210	149	F $^1/_{1000}$	6	A $^1/_5$	am 1. Tag leicht krank,
211	150	F $^1/_{1000}$	6	B $^1/_5$	am 2. Tag munter.
201	140	D $^1/_{2000}$	Kontrolle		+ 1½ Tag post inject.
202	151	F $^1/_{1000}$	Kontrolle		+ ½ Tag post inject.

sind die Verhältnisse auf der Tabelle IV nicht so eindeutig, wohl weil nach längerer Unterbrechung mit etwas abgeschwächten Toxinen gearbeitet wurde, auf die vielleicht das Serum B einen Einfluß ausüben kann. Die genaue Beobachtung der Tiere auf Krankheitssymptome zeigte aber doch sehr deutliche Unterschiede, so daß wir auch nach diesen Versuchen unsere beiden Stämme dem Typ A zurechnen müssen. Dieses Ergebnis stimmt mit der Angabe K. F. Meyers (19) überein, daß Typus A in Amerika viel häufiger zu finden ist als Typus B (der Davoser Stamm wurde aus amerikanischem Büchsenfleisch isoliert), kontrastiert aber mit seiner Angabe (20), daß in Europa nur Typ B gefunden wird (der Frauenfelder Stamm aus einem Schweizer Schinken isoliert).

I. Einfluß der Beimikroben auf das Wachstum des Bac. botulinus

Über das Wachstum des Bac. botulinus in Mischkulturen mit Aeroben sind schon früher Untersuchungen angestellt worden, und zwar von Matzuschita (17), der speziell die Sporenbildung in Mischkulturen untersucht hat, und von W. Scholz (23), der in seinen Versuchen die Ansicht Kedrowskis (13), als sei es nicht die Sauerstoffadsorption durch Aerobe, die den Anaeroben die Entwicklung ermöglichte, sondern die Abgabe einer unbekannten Substanz (Ferment), widerlegte und Pasteurs Auffassung von der Rolle der Sauerstoffadsorption durch aerobe Beimikroben bestätigte.

Als Nährböden benutzten wir Fleischwasser-Pepton-Bouillon, 1proz. Traubenzucker-Bouillon und Schrägagar; als Beimikroben: Bact. coli, Staphylococcus pyogenes aureus, Streptococcus pyogenes, Bact. pyocyaneum, Bac. subtilis und Bact. proteus vulgare. Die Kulturröhrchen wurden gleichzeitig mit Bac. botulinus und einem Beimikroben beimpft, und zwar je zwei Ösen aus einer Botulinuskultur und je eine aus einer Kultur der oben genannten Aeroben, und dann bei 21° aufgehoben. Diese Versuche, und zwar sowohl für den Davoser wie auch für den Frauenfelder Stamm ergaben eine vollständige Bestätigung der Resultate Matzuschitas (17).

1. In Bouillon und Traubenzuckerbouillon. Während es uns nie gelang, den Bac. botulinus in diesen Nährböden ohne Zusatz reduzierender Mittel (Natriumsulfit, Kalilauge-Pyrogallol, Hirn, Leber) zu züchten, stellten wir in allen Mischkulturen Wachstum und Sporenbildung des Bac. botulinus fest, und zwar nur im Bodensatz und in den unteren Schichten des Nährbodens; an der Oberfläche gelang es uns nicht, ihn zu finden. Im allgemeinen fand zuerst die Entwicklung der Aeroben statt, erst nach 2 bis 3 Tagen setzte stärkeres Wachstum der Anaeroben ein, das aber nie stärker war als das der Aeroben — bei der mikroskopischen Untersuchung fanden wir die Anzahl des Bac. botulinus immer geringer als die der aeroben Beimikroben. Vom 3. Tag an zeigten alle Mischkulturen den für Bac. botulinus charakteristischen Geruch nach ranziger Butter, aber nie in der Intensität wie anaerob gezüchtete Reinkulturen von Bac. botulinus, der sich nach unseren mikroskopischen Befunden in anaeroben Nährböden, vor allem in Zeißler-Leber-Bouillon,

immer stärker entwickelte als in den Mischkulturen. Die stärkste Entwicklung fanden wir in den Mischkulturen mit Bact. coli und mit Staphylococcus, in den Kulturen mit Proteus und Subtilis fanden wir geringere Entwicklung. In den Kulturen mit Streptococcus pyogenes, die wir bei 37° der besseren Entwicklung der Streptokokken wegen wachsen ließen, zeigte sich in den ersten 8 Tagen eine gute Entwicklung des Bac. botulinus; hörte aber mit steigender Azidität das Wachstum der Streptokokken auf, so wurde in den Ausstrichen auch die Zahl der Botulismuserreger immer geringer, um nach 12 bis 14 Tagen ganz zu schwinden.

Über die Befunde der Pyocyaneum-Botulinus-Mischkulturen werden wir weiter unten berichten, da sie bedeutende Unterschiede zu den anderen Mischkulturen aufwiesen.

2. Auf Schrägagar. Beimpft wurde das Kondenswasser mit je zwei Ösen aus einer Botulinuskultur und je einer aus einer Beimikrobenkultur, dann das Kondenswasser über den Nährboden laufen lassen und die Röhrchen senkrecht in den Gelatineschrank (Temperatur 21°) gestellt, nur die Streptokokkenmischkultur kam in den Brutschrank bei 37°. Unsere Befunde stimmen (von Bact. pyocyaneum abgesehen) mit denen Kedrowskis (13) und Matzuschitas (17) völlig überein: Entwicklung der Anaeroben nur im Kondenswasser (aber auch hier Überwiegen der Aeroben), auf der Agaroberfläche nur Aerobe.

Den Bac. botulinus rein aerob (ohne Beimikroben) auf Schrägagar zu züchten, gelang uns nicht.

3. Bac. botulinus und Bact. pyocyaneum. Wir besprechen die Resultate unserer Pyocyaneum-Botulinuskulturen hier gesondert, da sich in ihnen ein ganz anderes Verhalten des Bac. botulinus als in den anderen Mischkulturen zeigte.

Seit den Arbeiten von Bouchard und Charrin (3), die die antagonistische Wirkung des Bact. pyocyaneum gegen den Bac. anthracis zeigten, ist im Laufe der letzten 30 Jahre der Antagonismus von Pyocyaneum gegen sehr viele Mikroorganismen festgestellt worden (Diphtheriebazillen, Pneumo-, Strepto- und Staphylokokken, Gonokokken usw. Zusammenstellung von Heller und Lepère in Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen[1])). Von Zanfrognini (26) wurde der Antagonismus gegen den Tetanusbazillus festgestellt.

Über das Verhalten des Bac. botulinus in Mischkulturen mit Pyocyaneum fanden wir nur in Matzuschitas (17) Arbeit einige Angaben. Matzuschita suchte festzustellen, ob der Bac. botulinus in Pyocyaneum-Mischkulturen wachsen und Sporen bilden könne, untersuchte aber die Kulturen nur 3 Tage hindurch; seine Resultate („mittelmäßige Sporenentwicklung nach 2 Tagen in 2proz. Traubenzucker-Bouillon“) fanden auch wir bei unseren Versuchen (in 1proz. Traubenzucker-Bouillon bei 21°) bestätigt. Bei der weiteren Beobachtung zeigte sich aber ein sehr starker „Antagonismus des Wachstums“ (Gotschlich (8)), der von Pycocyaneum auf Bac. botulinus ausgeübt wurde. Als Nährböden verwandten wir bei 21° Bouillon und 1proz. Traubenzucker-Bouillon, die gleichzeitig mit Pyo-

1) 2. Aufl. 1912 Bd. V, Seite 1185.

cyaneum und Botulinus beimpft wurden, gleichzeitig legten wir Reinkulturen von Pyocyaneum zur Kontrolle an; die Kulturen wurden 14 Tage lang jeden Tag makroskopisch und alle 2 Tage mikroskopisch untersucht.

Befunde: Pyocyaneum entwickelte sich in den Mischkulturen genau wie in den Kontrollkulturen mit den typischen Merkmalen; war auch einen Tag nach der Beimpfung die Pyocyaneum-Verfärbung der Nährböden nicht so stark wie in den gleich alten Kontrollkulturen, so war doch vom zweiten Tag an dieser Unterschied aufgehoben und die Pyocyaneumentwicklung in den Mischkulturen genau wie in den Kontrollen.

Botulinus: Botulinusgeruch ließ sich nur vom 2. bis 5. Tag nach der Beimpfung feststellen, schwach, aber doch deutlich. In den Ausstrichen überwog bei weitem in allen Mischkulturen Pyocyaneum über den Bac. botulinus. Vom 3. Tag nach der Beimpfung an nahm die Zahl der Botulismuserreger und ihrer Sporen deutlich ab. Außerdem machten die Botulismusbazillen ganz wesentliche morphologische Veränderungen durch, die sehr an die von Charrin (3) an Milzbrandbazillen in Pyocyaneummischkulturen beschriebenen Veränderungen erinnern, Veränderungen, die auch u. a. von Emmerich und Saida (7) eingehender untersucht worden sind: Vom 3. Tag an beobachteten wir neben normalen Formen des Bac. botulinus das Auftreten von Involutionsformen, die aus mehr oder weniger gebogenen, ja geringelten Stäbchen und Fäden bestanden, die manchmal deutlich angeschwollen waren. Diese Degenerationsformen traten zuerst in den Traubenzucker-Bouillonmischkulturen auf, in Einklang mit den Befunden Uckes (25) und v. Hiblers (10), nach denen die Degenerationsformen der Anaeroben in erster Linie in zuckerhaltigen Nährböden auftreten (Säurebildung!). Diese Involutionsformen fanden wir nach wenigen Tagen auch in den Bouillon-Mischkulturen, zuerst waren sie noch deutlich grampositiv, nach 8 Tagen litt aber auch ihre Färbbarkeit, es traten hellere Stellen in ihnen auf, die die Gegenfarbe annahmen. Die Zahl der Involutionsformen nahm im Verhältnis zu den normalen Botulinusformen stetig zu; 14 Tage nach der Impfung überwogen die Degenerationsformen. Während Pyocyaneum sich massenhaft vorfand, wurde es immer schwerer, in den Ausstrichen (sowohl vom Satz als auch von höheren Schichten) Botulismuserreger zu finden. 20 Tage nach der Beimpfung fanden wir in der Traubenzuckerbouillon keine Bac. bot. mehr, in der gewöhnlichen Bouillon nur noch sehr spärliche, die fast alle degeneriert waren. Dieses Verhalten des Pyocyaneum stellten wir sowohl gegenüber dem Davoser als auch dem Frauenfelder Stamm fest. Beim Frauenfelder traten die Degenerationsformen am 4. bis 5. Tag auf, 1 bis 2 Tage nach ihnen auch beim Davoser; morphologisch war bei beiden Stämmen das Verhalten der Degenerationsformen dasselbe.

Das Auftreten solcher Degenerationsformen haben wir auch bei sehr alten (4 bis 5 Monate) Reinkulturen von Bac. botulinus nie beobachten können.

Wir stellten also nicht nur eine Wachstumshemmung, sondern auch eine Vernichtung des Bac. botulinus durch Pyocyaneum fest, die wohl in Analogie zu der Einwirkung des Bact. pyocyaneum auf andere Mikroorganismen in einer Auflösung besteht.

II. Einfluß der Beimikroben auf die Toxinbildung.

Meyer und Dubovsky (18) haben bei ihren Versuchen, die zur Ausarbeitung einer Methode zur Isolierung des Bac. botulinus aus Bodenproben und anderem Material angestellt wurden, als Optimaltemperatur für das Wachstum und die Toxinbildung des Bac. botulinus in Mischkulturen eine Temperatur von 37° festgestellt, und zwar in einer Züchtungsdauer von etwa 12 Tagen.

Da wir bei den Versuchen über den Einfluß der Beimikroben auf das Wachstum des Bac. botulinus eine Temperatur von 21° angewandt hatten, konnten wir bei den Versuchen über die Toxinbildung in Mischkulturen, die wir bei 35° anstellten, neben der Toxinbildung auch das Wachstum des Bac. botulinus bei dieser Temperatur verfolgen.

1. In Bouillon. Als Nährboden benutzten wir Bouillon, von der wir etwa 90 bis 100 ccm in Erlenmeyerkölbchen füllten; in die für die Mischkulturen mit Streptococcus pyogenes bestimmten Kölbchen fügten wir noch etwa 4 bis 5 g sterile Kreide hinzu zur Neutralisation der gebildeten Säure. Die Nährböden wurden zunächst mit den betreffenden Aeroben — auch hier Staphylococcus pyogenes aureus, Streptococcus pyogenes, Bact. coli, Bact. pyocyaneum, Bac. subtilis und Bact. proteus vulgare — beimpft und, um ein sicheres Wachstum der Aeroben zu gewährleisten, eine Nacht über im Brutschrank bei 35° gehalten. Am folgenden Tag fand dann die Beimpfung mit Bac. botulinus statt. Die Kulturen blieben 14 Tage bei 35° und wurden mehrere Mal auf ihr Wachstum kontrolliert.

Die aeroben Beimikroben zeigten in allen Fällen sehr starkes Wachstum.

Die Befunde beim Bac. botulinus ergaben eine Bestätigung der bei 21° angestellten Versuche, mit dem Unterschied aber, daß wir bei 35° das Wachstum des Bac. botulinus auch in Mischkulturen stärker fanden als bei 21° — aber auch hier niemals so stark wie in anaeroben Reinkulturen unter Sauerstoffabschluß oder in Organbouillon. Auch hier wieder stärkste Botulinusentwicklung in den Coli- und Staphylokokkenmischkulturen. Durch den Kreidezusatz erreichten wir, daß das Botulinuswachstum mit Streptokokken stärker wurde als bei den ersten Versuchen, aber doch nicht so stark wie z. B. mit Staphylokokken. Auch bei dieser Temperatur stellten wir die wachstumshemmende Wirkung von Pyocyaneum fest: Während wir nach 10 Tagen noch Botulismuserreger finden konnten (im Verhältnis zu Pyocyaneum aber nur sehr wenige), fanden wir nach 20 Tagen in den Ausstrichen keinen Bac. botulinus mehr.

Nach 14 Tagen (nur die Pyocyaneummischkulturen blieben 20 Tage bei 35°) wurden die Mischkulturen aus dem Brutschrank entfernt, durch sterile Papierfilter filtriert, um gröbere Trübungen und Niederschläge zu beseitigen, und dann durch Porzellankerzen filtriert. Wurden diese Filtrate steril befunden (Sterilitätsprüfung durch Beimpfung von Agar und Traubenzuckeragar nach Liborius), dann wurden sie im Kühlraum aufgehoben, andernfalls nochmals filtriert. Da bei den Proteus- und bei einer Subtilismischkultur auch bei zweimaliger Papierfiltration das Filtrat recht trüb, die Porzellanfiltration somit sehr erschwert war, wurden diese Kulturen

ebenso wie die Streptokokkenmischkulturen vor der Porzellanfiltration erst zentrifugiert.

Von den Porzellanfiltraten (= Toxinbouillon) wurden Verdünnungen hergestellt und diese dann Meerschweinchen subkutan injiziert, die Gesamtinjektionsmenge betrug jedesmal 1 ccm, die Beobachtungsdauer 6 bis 8 Tage.

Die hier angestellten Versuche sind auf den Tabellen V und VI zusammengefaßt und zeigen folgendes: Es findet in den Mischkulturen mit Staphylokokken, Streptokokken, Coli, Proteus und Subtilis eine recht starke Toxinbildung statt, aber niemals so stark wie in reinen anaeroben Botulinuskulturen. Wie wir bei Staphylokokken- und Colimischkulturen eine stärkere Entwicklung des Bac. botulinus fanden, so war auch in diesen Mischkulturen die Toxinbildung stärker als in anderen, also ein Parallelismus zwischen Bakterienmenge und Toxinbildung. Und wie in den Pyocyaneummischkulturen keine Entwicklung, sondern eine Zerstörung des Bac. botulinus zu finden war, so waren auch die Pyocyaneum-Botulinus mischkulturen atoxisch. Fest steht aber: Die Toxine aus Mischkulturen sind nie so stark (etwa 1000mal schwächer) als die aus Reinkulturen gewonnenen.

Tabelle V.

Subkutane Injektion von Filtraten von zwei Wochen alten Bouillon-Mischkulturen Bac. botulinus Davos. — Meerschweinchen.

Versuch Nr.	Tier Nr.	Gew.	Misch-kultur mit	Injektionsmenge in ccm filtrierter Toxinbouillon 1	$^1/_{10}$	$^1/_{100}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{10000}$
42	25	250	Staphylo.			+ $3^1/_2$ T.		
43	26	250	"				l. kr.	
44	27	235	"					0
160	59	210	Pyocyaneum	0				
143	57	200	"		0			
45	28	215	"			0		
46	29	210	"				0	
47	30	190	"					0
159	58	210	Koli		+ 2 T.			
48	31	205	"			l. kr. ?		
49	32	180	"				0	
50	33	180	"					0
162	61	190	Proteus	kr.				
142	56	220	"		0			
87	38	230	"			0		
88	39	230	"				0	
89	40	250	"					0
161	60	210	Subtilis	+ $1^1/_2$ T.				
140	54	230	"		0			
90	41	250	"			0		
91	42	270	"				0	
92	43	200	"					0
163	62	190	Strepto.	+ $4^1/_4$ T.				
141	55	220	"		l. kr.			
93	44	240	"			0		
94	45	230	"				0	
95	46	260	"					0
Kontrolltiere					+ $^1/_2$ T.		+ 1 T.	+ $1^3/_4$ T.

Injektion von reinem Davoser-Toxin.

Tabelle VI.

Subkutane Injektion von Filtraten von zwei Wochen alten Bouillon-Mischkulturen. Bac. botulinus Frauenfeld. — Meerschweinchen.

Versuch Nr.	Tier Nr.	Gew.	Mischkultur mit	Injektionsmenge in ccm filtrierter Toxinbouillon $^1/_{10}$	$^1/_{50}$	$^1/_{100}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{10000}$
29	15	260	Coli		0			
28	12	205	„				0	
27	11	225	„					0
31	16	260	Pyocyaneum		0			
32	17	195	„				0	
30	13	200	„					0
35	18	170	Staphylo.			+ 42 St.		
36	19	200	„				0	
37	20	180	„					0
38	21	200	Subtilis			0		
39	22	165	„				0	
40	23	210	„					0
96	47	260	Proteus			0		
97	48	250	„				0	
98	49	260	„					0
99	50	270	Strepto.			0		
100	51	240	„				0	
101	52	200	„					0
Kontrollen-Injektion von reinem Frauenfelder-Toxin				+ 12 St.			+ 24½ St.	+ 49 St.

2. Auf Fleisch. Da es sich beim Botulismus in den meisten Fällen um Vergiftungen handelt, die nach dem Genuß von mit dem Bac. botulinus infizierten Fleisch auftreten, machten wir, und zwar mit dem Davoser Stamm, mehrere Versuche mit auf einem den natürlichen Verhältnissen eher entsprechenden Nährboden gezüchteten Mischkulturen. Wir wählten Fleischnährböden, die folgendermaßen hergestellt wurden: Von kleingehacktem Rindfleisch wurden je etwa 20 bis 25 g in Kulturröhren getan, dann ohne weitere Bearbeitung bei 108° 30 Minuten lang sterilisiert, dann kam in jedes Rohr 1 ccm gewöhnliche sterile Bouillon. Diese Nährböden wurden beimpft je mit Coli, Proteus, Subtilis und Pyocyaneum, dann, um eine kräftige Entwicklung dieser Aeroben zu erzielen, 2 Tage lang im Brutschrank bei 35° aufgehoben, nach 2 Tagen dann mit Bac. botulinus Davos beimpft, und zwar mit einigen Tropfen aus einer Leberbouillonkultur. Zur Kontrolle wurde einer dieser Fleischnährböden nur mit Bac. botulinus beimpft. Diese Kulturen wurden 8 Tage bei 35° und dann 4 Wochen bei 21° gehalten; verschlossen waren sie mit Watte und Siegellack, kontrolliert wurden sie eine und fünf Wochen nach der Beimpfung.

Botulinusgeruch zeigte sich nur in der Reinkultur deutlich, in der Colimischkultur war er sehr schwach, kaum wahrnehmbar, in den anderen Mischkulturen überhaupt nicht. Zum Unterschied von den Bouillonmischkulturen fanden wir aber in diesen Mischkulturen eine bedeutend stärkere Botulinus-Entwicklung, sowohl Bazillen als auch Sporen. Auch in der Pyocyaneummischkultur zeigte sich diesmal gute Botulinusentwicklung, wenn auch nicht so stark wie in den Colimischkulturen. Diese auffallenden Unterschiede mögen dadurch bedingt sein, einmal, daß das Fleisch selbst als reduzierende Substanz wirkt und damit dem Bac. botulinus

bessere Entwicklungsmöglichkeiten als in aeroben Bouillonmischkulturen bietet, dann aber — das gilt für Pyocyaneum — daß in Bouillonkulturen der Kontakt des Bac. botulinus mit Pyocyaneum viel inniger als auf Fleisch ist, so daß schon durch diese äußeren Umstände die Hemmung durch Pyocyaneum auf Fleisch sich nicht in so starkem Maße auswirken kann.

Von der in den Röhren befindlichen Bouillon wurden Verdünnungen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung hergestellt: auf 5 ccm Kochsalzlösung kam 1 Tropfen (ca. 0,05 ccm) Bouillon, also Verdünnung von etwa 1 : 100; hiervon ausgehend, wurden weitere Verdünnungen hergestellt und die dann weißen Mäusen subkutan injiziert. Zusammenfassung dieser Versuche auf Tabelle VII.

Tabelle VII.

Subkutane Injektion an Mäusen von Kulturflüssigkeit aus Fleisch-Mischkulturen. Bac. botulinus Davos.

Versuch Nr.	Tier Nr.	Mischkultur mit	Injektionsmenge in ccm $^1/_{1000}$	$^1/_{10000}$	$^1/_{100000}$
164	103	Pyocyaneum	+ $^1/_2$ T.		
155	99	„		?	
169	108	„			+ 5 T.
165	104	Proteus	+ ½ T.		
156	100	„		+ 3—4 T.	
171	110	„			+ 7 T.
166	105	Coli	+ $^1/_2$ T.		
177	116	„		+ 2 T.	
168	107	„			leicht krank, erholt sich nach 4 Tagen.
157	101	Subtilis		+ 2 T.	
170	109	„			leicht krank, erholt sich nach 4 Tagen.
154	98	Kontrolle		+ $^3/_4$ T.	
167	106	„			sehr krank, erholt sich nach 7 Tagen.

Auf den Fleischnährböden wächst der Bac. botulinus recht gut und bildet in den Mischkulturen auf Fleisch mehr Toxin als in Bouillon, wenn es auch nicht so stark ist wie in rein anaeroben Kulturen. Der Nachweis von einem intensiv wirkenden Toxin aus einer Fleischkultur mit Coli, Subtilis, Proteus oder Pyocyaneum beweist uns, daß die Mischkultur keine Gewähr bietet, daß sie nicht auch Botulinus-Toxin enthält.

III. Einfluß der Beimikroben auf gebildetes Botulinus-Toxin.

Die vor allem mit dem Davoser Stamm angestellten Versuche hatten ergeben, daß in aeroben Mischkulturen von Bac. botulinus wohl Toxin gebildet wird, daß aber dieses Toxin nur in sehr großen Dosen (im allgemeinen Dosen, die 1000mal größer als die kleinste letale Dosis sein müssen) wirksam ist. Daß dieses Toxin aus Mischkulturen schwächer ist, kann verschiedene Ursachen haben. Einmal kann, da die Entwicklung des Bac. botulinus in Mischkulturen nicht so üppig ist als in anaeroben Reinkulturen, aus diesem Grund auch die Toxinbildung geringer sein; eine weitere Möglichkeit ist die, daß die Toxinbildung stärker durch die Beimikroben beeinflußt wird als das Wachstum — also eine Art „Anta-

gonismus der Funktion" (Gotschlich (8)); weiterhin ist es denkbar, daß wohl ein starkes Toxin gebildet wird, dieses aber im Lauf der Zeit durch den Einfluß der Beimikroben geschwächt oder gar zerstört wird. Um diese Frage zu entscheiden, wurden verschiedene Experimente gemacht, die den Einfluß der Beimikroben auf fertiges Botulinustoxin zeigen sollten und über die im folgenden berichtet wird.

1. Simultane Mischung und Injektion von Toxin und lebenden Aerobiern.

Injiziert wurden jedesmal $^{4}/_{100}$ ccm von 8 Tage alten Bouillonkulturen von Pyocyaneum, Proteus, Subtilis und Coli, nachdem sie in der Spritze mit Botulinus Davos-Toxin vermischt waren; als Versuchstiere dienten weiße Mäuse, die 8 Tage lang nach der Injektion beobachtet wurden. Zur Kontrolle injizierten wir außerdem Mäusen jedesmal $^{4}/_{100}$ ccm derselben Beimikrobenkulturen ohne Beimischung von Toxin. Diese Kontrolltiere zeigten im Lauf der 8tägigen Beobachtungsdauer keinerlei Erscheinungen, während die Tiere, die außer den Beimikroben noch Toxin erhielten, sämtlich mit typischen Botulismussymptomen erkrankten oder starben. Wenn auch die Tiere, die $^{1}/_{100000}$ ccm Davoser Toxin und Subtilis bzw. Proteus erhielten, nur sehr schwer erkrankten und nicht zugrunde gingen, so zeigt die Zusammenfassung der Versuche auf Tabelle VIII doch deutlich, daß in vivo durch die Beimikroben bei gleichzeitiger Infektion bzw. Intoxikation keine wesentliche Abschwächung des Botulinus-Toxins erfolgt.

Tabelle VIII.

Subkutane Injektion von Botulinus-Toxin und lebenden Aeroben. Mischung unmittelbar vor der Injektion.
Davoser Toxin. — Weiße Mäuse.

Versuch Nr.	Tier Nr.	Beimikroben	Injizierte Menge von Botulinus-Toxin-Bouillon $^{1}/_{1000}$	$^{1}/_{10000}$	$^{1}/_{100000}$
65	28	Pyocyaneum	+ $^{3}/_{4}$ T.		
66	29	"		+ 1 T.	
67	30				+ 2 T.
68	31	Proteus	+ $^{3}/_{4}$ T.		
69	32	"		+ 1 T.	
70	33	"			schwer krank
71	34	Subtilis	+ $^{3}/_{4}$ T.		
72	35	"		+ 1 T.	
73	36	"			schwer krank
107	54	Coli	+ $^{3}/_{4}$ T.		
108	55	"		+ 1 T.	
109	56	"			+ $1^{1}/_{2}$—2 T.
		Kontrollen:			
102	49	$^{4}/_{100}$ ccm Coli: 0			
103	50	$^{4}/_{100}$ " Pyocyaneum: 0			
104	51	$^{4}/_{100}$ " Proteus: 0			
105	52	$^{4}/_{100}$ " Subtilis: 0			

2. Einwirkung der Beimikroben auf Botulinus-Toxin in bestimmten Zeiträumen.

a) 24stündige Einwirkung. In Fickerröhrchen kamen je 0,4 ccm von auf 1 : 10 verdünnten, 8 Tage alten Bouillonkulturen von Coli, Proteus, Subtilis und Pyocyaneum; dazu kamen in diese Röhrchen je 0,1 ccm

von Botulinus Davos-Toxin, das mit physiologischer Kochsalzlösung auf $^1/_{10}$, $^1/_{100}$, $^1/_{1000}$ und $^1/_{10000}$ verdünnt war. Wir erhielten so in den Ficker-röhrchen Toxinmengen von $^1/_{100}$, $^1/_{1000}$ und $^1/_{100000}$ ccm. Diese Gemische wurden einen Tag lang bei Zimmertemperatur aufgehoben, dann weißen Mäusen subkutan injiziert, Gesamtinjektionsmenge also 0,5 ccm.

Die in Tabelle IX zusammengefaßten Ergebnisse dieser Versuche zeigen, daß im Verlauf von 24 Stunden keine Beeinflussung des Toxins durch die Beimikroben stattfindet, von einer wesentlichen Abschwächung des Toxins ist nichts zu bemerken.

Tabelle IX.

Subkutane Injektion von Botulinus-Toxin Davos nach 24stündiger Einwirkung von Aeroben auf das Toxin. — Weiße Mäuse.

Versuch Nr.	Tier Nr.	Beimikroben	Injektion von Botulinus Davos Toxin in ccm $^1/_{100}$	$^1/_{1000}$	$^1/_{10000}$	$^1/_{100000}$
120	68	Subtilis	+ $^1/_2$—$^3/_4$ T.			
121	69	"		+ $^3/_4$ T.		
122	70	"			+ $^3/_4$—1 T.	
123	71	"				+ 2 T.
110	58	Coli	+ $^1/_2$—$^3/_4$ T.			
111	59	"		+ $^3/_4$ T.		
112	60	"			+ $1^1/_4$ T.	
113	61	"				+ 2 T.
115	63	Proteus	+ $^1/_2$—$^3/_4$ T.			
116	64	"		+ $^3/_4$ T.		
117	65	"			+ $1^1/_4$ T.	
118	66	"				+ $2^1/_2$ T.
125	63	Pyocyaneum	+ $^3/_4$ T.			
126	74	"		+ $^3/_4$ T.		
127	75	"			+ $^3/_4$—1 T.	
128	76	"				+ $1^1/_2$—2 T.

b) 8- bzw. 14täg. Einwirkung. Da wir — wenigstens bei Pyocyaneum — in unverdünnter Toxinbouillon kein Wachstum der Beimikroben feststellen konnten, wurde für das Studium mehrtägiger Einwirkung der Aeroben auf das Davoser Toxin dasselbe mit Bouillon verdünnt: In ein Reagensglas kamen 0,5 ccm Toxin, dazu 4,5 ccm gewöhnliche Bouillon, also Toxin-verdünnung 1 : 10. Auf diesem verdünnten Toxin wuchsen die Beimikroben sehr gut. Je zwei Reagensgläser dieser verdünnten Toxinbouillon wurden mit Coli, Proteus, Subtilis und Pyocyaneum beimpft, zur Kontrolle blieben zwei der Reagensgläser mit verdünntem Toxin unbeimpft. Diese Verdünnungen — sowohl die beimpften als auch die unbeimpften — blieben eine Nacht bei 35°, dann 8 bzw. 14 Tage bei 21°. Nach Verlauf von 8 bzw. 14 Tagen wurden diese Nährböden mit physiologischer Kochsalzlösung weiter verdünnt und weißen Mäusen injiziert.

Die Beobachtung dieser Tiere zeigte uns, daß nach 8 Tagen schon eine gewisse Einwirkung der Aeroben auf das Toxin stattfindet: Die Kontrolltiere erkrankten jedesmal früher und stärker als die anderen; die Einwirkung war aber doch noch immer so gering, daß schon bei kleinen Dosen ($^1/_{10000}$ ccm) die Tiere starben — aber sie starben doch später als das betreffende Kontrolltier, so daß wir von einer, wenn auch geringen,

abschwächenden Wirkung der Beimikroben (bzw. ihrer Stoffwechselprodukte) auf das Botulinus-Toxin sprechen können. (Tabelle X.)

Tabelle X.

Subkutane Injektion von Botulinus-Toxin Davos nach 8tägiger Einwirkung von Aeroben auf das Toxin. — Weiße Mäuse.

Versuch Nr.	Tier Nr.	Beimikroben	Injektionsmenge von Butolinus-Toxin in ccm $^1/_{1000}$	$^1/_{10000}$
128a	77	Kontrolle	+ $^1/_2$ T.	
129	78	Kontrolle		+ $^3/_4$ T.
130	79	Pyocyaneum	+ $^3/_4$ T.	
131	80	,,		+ $1^1/_2$—2 T.
132	81	Subtilis	+ 1 T.	
133	82	,,		+ 2 T.
134	83	Coli	+ 1 T.	
135	84	,,		+ 2 T.
136	85	Proteus	+ $^3/_4$ T.	
137	86	,,		+ 2 T.

Die Versuche, die nach 14tägiger Einwirkung der Beimikroben auf das Toxin unternommen wurden, zeigten uns zweierlei.

Vergleichen wir (Tabelle X und XI) die Kontrolltiere, so zeigt sich, daß die Wirkung des reinen, d. h. nicht mit Beimikroben vermischten Toxins, deutlich abgeschwächt ist — als weiterer Beleg für die Abschwächung eines Toxins in relativ kurzer Zeit (14 Tage), wenn es nicht kühl aufgehoben wird. Die Abschwächung ist nicht sehr stark, aber doch deutlich.

Tabelle XI.

Subkutane Injektion von Botulinus-Toxin Davos nach 14tägiger Einwirkung von Aeroben auf das Toxin. — Weiße Mäuse.

Versuch Nr.	Tier Nr.	Beimikroben	Injektionsmenge von Botulinus-Toxin in ccm $^1/_{1000}$	$^1/_{10000}$
144	88	Kontrolle	+ $^1/_2$—$^3/_4$ T.	
145	89	,,		+ $2^1/_2$—3 T.
146	90	Coli	+ $2^1/_2$ T.	
147	91	,,		sehr krank
148	92	Subtilis	+ $^3/_4$ T.	
149	93	,,		+ $2^1/_2$ T.
150	94	Proteus	+ $^3/_4$ T.	
151	95	,,		sehr krank
152	96	Pyocyaneum	+ $^1/_2$—$^3/_4$ T.	
153	97	,,		sehr krank

Die Tiere Nr. 91, 95 und 97 haben sich am achten Tag nach der Injektion wieder völlig erholt. Am raschesten verlief die Erholung bei Nr. 97.

Was nun das mit Aeroben vermischte Toxin betrifft, so zeigt Tabelle XI, daß diese Beimikroben eine deutlich abschwächende Wirkung haben. Sie trifft bei Coli, Pyocyaneum und Proteus zu, bei Subtilis konnten wir sie nicht feststellen. Auch bei der stärkeren Dosis von $^1/_{1000}$ ccm Toxin zeigt sich diese Wirkung einmal darin, daß — im Vergleich zu den Kontrollmäusen — die betreffenden Tiere nicht so rasch erkrankten, und dann darin, daß sie später verendeten. Deutlicher ist diese Wirkung schon bei $^1/_{10000}$ ccm Toxin, also einer schwächeren Dosis; abgesehen von Subtilis, dessen schwächende Wirkung, wenn überhaupt, sehr gering zu sein scheint,

war bei Coli, Pyocyaneum und Proteus diese Wirkung am stärksten. Die betreffenden Tiere erkrankten zwar schwer — typischer Botulismus —, erholten sich vom 5. Tag an aber immer mehr; am raschesten erholte sich die Maus, die Pyocyaneum und Toxin erhielt.

Haben wir auch hier eine deutliche Abschwächung finden können, so müssen wir doch sagen, daß von einer Zerstörung des Toxins durch Pyocyaneum, Coli, Proteus nicht die Rede sein kann, wenigstens nicht im Laufe einer 14tägigen Einwirkung, denn eine Dosis ($^1/_{1000}$ ccm), die nur 100 mal stärker ist als die kleinste tödliche Dosis ($1/_{100000}$ ccm), wirkt immer noch letal im Lauf von $^3/_4$ bis 2 Tagen. Außerdem sehen wir hier einen Unterschied zwischen dem Tetanus- und dem Botulinus-Toxin, da das Tetanus-Toxin durch Pyocyaneum (bzw. Pyocyanase) zerstört bzw. stark geschwächt wird (Zanfrognini (26)), während wir keine bedeutende Einwirkung von Bact. pyocyaneum und seinen Stoffwechselprodukten auf Botulinus-Toxin feststellen konnten.

Zusammenfassung.

Untersucht wurde der Einfluß folgender Mikroorganismen auf das Wachstum, die Toxinbildung und das Toxin des Bac. botulinus van Ermengem: Bact. pyocyaneum, Bact. coli, Bact. proteus vulgare, Bac. subtilis, Staphylococcus pyogenes aureus und Streptococcus pyogenes.

Die Versuche wurden mit zwei im Jahre 1920 im Hygiene-Institut der Universität Zürich isolierten Stämmen des Bac. botulinus angestellt (Stamm Davos und Stamm Frauenfeld). Beide Stämme gehören zu den virulentesten bisher isolierten Botulinusstämmen und sind dem Typ A des Bac. botulinus zuzurechnen. Bei subkutaner Injektion wirken sie noch letal auf Meerschweinchen in Dosen von $^1/_{10000}$ ccm Toxin (Kulturfiltrat), auf weiße Mäuse in Dosen von $^1/_{10000}$ ccm (Frauenfeld) und $^1/_{200000}$ ccm (Davos). Die Versuche mit dem Botulinus-Antitoxin A bzw. B. der Höchster Farbwerke ergaben, daß nur das Antitoxin A schon in kleinen Dosen auf die Toxine unserer Stämme neutralisierend wirkt, während das Antitoxin B erst in viel größeren Dosen wirksam ist.

I. In aeroben Reinkulturen wächst der Bac. botulinus nicht, dagegen wächst er gut in aeroben Mischkulturen in Bouillon und Traubenzuckerbouillon mit Staphylococcus pyog. aureus, Bact. coli, Bac. subtilis, Streptococcus pyogenes und Bact. proteus vulgare. Am besten wächst er mit Staphylococcus und Coli, aber nie so üppig wie in anaeroben Reinkulturen. Auf leicht befeuchtetem Fleisch wächst der Bac. botulinus ebenfalls mit diesen Aeroben, und zwar noch besser als in flüssigen Medien.

II. Ein eigenartiges Verhalten zeigen dagegen die aeroben Mischkulturen mit Pyocyaneum: wie auf andere Mikroorganismen wirkt Pyocyaneum auf Bac. botulinus wachstumshemmend und sogar auflösend, so daß nach 10 Tagen fast nur Involutionsformen des Bac. botulinus in den Pyocyaneummischkulturen gefunden wurden.

III. In aeroben Bouillonmischkulturen bildet der Bac. botulinus Toxin, aber nicht so stark wie in anaeroben Reinkulturen. Die abschwächende

Wirkung der einzelnen Mikroorganismen läßt sich in folgender Reihe zusammenfassen, wobei Proteus am stärksten, Styphylococcus am wenigsten abschwächend wirkt: Proteus, Streptococcus, Subtilis, Coli, Staphylococcus.

Aerob gezüchtete Bouillonmischkulturen mit Pyocyaneum erweisen sich als toxinfrei (bei Injektion von 1 ccm reinem Filtrat).

Wird an Stelle von Bouillon Fleisch benutzt, so erzeugt der Bac. botulinus in diesen Mischkulturen — und zwar auch mit Pyocyaneum — ein sehr starkes Toxin.

IV. Bei gleichzeitiger Injektion von Botulinus-Toxin mit einer Aufschwemmung einer frischen Kultur von Coli, Proteus, Pyocyaneum oder Subtilis ist kein hemmender Einfluß dieser Mikroorganismen auf das Toxin zu beobachten. Die Wirkung des Toxins ist dieselbe wie bei Injektion von reinem Filtrat.

Bei 14tägiger Einwirkung von Proteus, Coli und Pyocyaneum auf Botulinus-Toxin in vitro ist experimentell nur eine geringe Abschwächung, aber keine Zerstörung des Toxins nachzuweisen. Bact. pyocyaneum, das in Mischkulturen auf Bac. botulinus hemmend wirkt, scheint auf das Toxin gar nicht oder nur viel schwächer als auf Tetanus-Toxin zu wirken.

V. Gehacktes Fleisch, das mit Coli, Pyocyaneum, Proteus oder Subtilis und einen Tag darauf aerob mit Bac. botulinus beimpft worden war, erwies sich in wiederholten Versuchen als sehr toxisch. Die wachstumshemmende und die toxinneutralisierende Wirkung dieser Mikroorganismen ist auf Fleisch viel geringer als in flüssigen Medien. Dieser Beobachtung kommt eine praktische Bedeutung zu, da daraus hervorgeht, daß mit verschiedenen Bakterien (Coli, Subtilis, Proteus, Pyocyaneum) infiziertes Fleisch daneben noch Botulinus-Toxin enthalten kann.

Benutzte Literatur.

1. Bitter, L., Der Botulismus. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat. 1921.
1a) Blue, R., Le botulisme dans les États-Unis d'Amérique. Office Internat. d'Hyg. publ. XIV, p. 824, 1922.
2. Burke, Journ. of Bact. T. IV, p. 541—555, 1919.
3. Charrin, La maladie pyocyanique 1889. Cit. nach Emmerich und Saida (7).
4. van Ermengem, Untersuchungen über Fälle von Fleischvergiftung mit Symptomen von Botulismus. — Zeitschr. f. Hyg. XXV, 1895.
5. —, Über einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. — Zeitschr. f. Hyg. XXVII, S. 1, 1897.
6. —, Der Bacillus botulinus und der Botulismus. — Kolle-Wassermann, Bd. IV, 1912, Jena.
7. Emmerich und Saida, Über die morphologischen Veränderungen der Milzbrandbazillen bei ihrer Auflösung durch Pyocyanase. — Zentralbl. f. Bakt. XXVII, S. 776, 1900.
8. Gotschlich, E., Allgemeine Morphologie und Biologie der pathogenen Mikroorganismen. — Kolle-Wassermann, Bd. I, 1912, Jena.
9. Hetsch, H., Das neue Botulismusserum der Höchster Farbwerke. — Deutsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 1.
10. v. Hibler, E., Beiträge zur Kenntnis der durch anaerobe Spaltpilze erzeugten Infektionskrankheiten der Tiere und des Menschen. — Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXV, S. 513, 1899.

11. v. Hibler E., Untersuchungen über die pathogenen Anaeroben. Jena 1908.
12. Kempner und Pollak, Die Wirkung des Botulismus-Toxins. — Deutsche med. Wochenschr., Bd. XXXII, Nr. 32, 1897.
13. Kedrowski, W., Über die Bedingungen, unter welchen anaerobe Bakterien auch bei Gegenwart von Sauerstoff leben können. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. XX, 1895.
14. Leuchs, Botulinus-Toxin. — Kolle-Wassermann, Bd. IV, Jena 1912.
15. Madsen, Botulinus-Toxin, Kraus-Levaditi, Handb. d. Techn. u. Methodik d. Immunitätsforschung, Bd. I, S. 137, 1908.
16. —, Über das Wurstgift u. sein Gegengift. — Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXVII S. 373, Ref. 1905.
17. Matzuschita, T., Zur Physiologie der Sporenbildung der Bazillen nebst Bemerkungen zum Wachstum einiger Anaeroben. — Diss. Halle 1902.
18. Meyer, K. F. und J. B. Dubowsky, The distribution of the spores of B. botulinus in California.
19. — und J. B. Dubowsky, The distribution of the spores of B. botulinus in the United States.
20. — und J. B. Dubowsky, The occurence of the spores of B. botulinus in Belgium, Denmark, England, the Netherland and Switzerland.
21. — und Esty, J. R., The heat resistance of the spores of B. botulinus and allied anaerobies.
Nr. 18 bis 21 sind zusammengefaßt in „Collected Reprints from the G. W. Hooper Foundation for med. Research. University of California, Vol. VII, 1992/23.
22. Römer, P., Ein Beitrag zur Ätiologie des Botulismus. — Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXVII, S. 857, 1900.
23. Scholz, W., Über das Wachstum anaerober Bakterien bei ungehindertem Luftzutritt. — Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXVII, 1898.
24. Stockar, H. R., Über eine Botulismus-Epidemie in der Schweiz. — Diss. Zürich 1923.
25. Ucke, A., Ein Beitrag zur Kenntnis der Anaeroben. — Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXIII, S. 996, 1898.
26. Zanfrognini, A., Contributo alle simbiosi aerobiche del bacillo del tetano in rapporto con la produzione di tossina. — Bull. della R. Acc. med. di Genova 1904, Nr. 4 (cit. nach Ref. in Zentralbl. f. Bakt., Bd. XXXVII, S. 650).
27. Zeißler, J., Die Technik der Anaerobenzüchtung. — Kraus-Uhlenhuth, Handb. d. mikrobiol. Technik, Bd. II, 1923.
28. v. Wassermann, A., Misch- und Sekundärinfektion. — Kolle-Wassermann, Bd. I, 1912, Jena.

Zur Frage der Beeinflussung der Nachkommenschaft durch den Alkohol im Tierversuch.

Von

E. Rost und G. Wolf.

(Aus dem physiologisch-pharmakologischen Laboratorium des Reichsgesundheitsamts.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 7. Oktober 1924.)

Einleitung und einschlägige Literatur.

Die behauptete schädliche Wirkung des Alkohols auf die Keimzellen (Blastophthorie Forels) und damit auf die Kinder von Trinkern hat in wissenschaftlichen Kreisen wiederholt den Wunsch rege werden lassen, den Einfluß des Alkohols auf die Nachkommenschaft von Tieren festzustellen. Man ging dabei von der stillen oder ausgesprochenen Erwartung aus, daß es ein leichtes sein müsse, diese sozialpathologisch so bedeutsame Wirkung des Alkohols bei chronischer Vergiftung auf die Deszendenz im Tierversuch zu erzeugen und unter den beherrschbaren Bedingungen des Laboratoriumsversuchs zu verfolgen. Wie die nachstehende Literaturübersicht zeigt, sind die zu besprechenden Versuche als Beweis für eine keimzellenschädigende[1]) Wirkung des Alkohols angesehen worden; man hat sich dabei aber nicht genügend vor Fehlschlüssen und Täuschungen geschützt. Keine der wissenschaftlichen Untersuchungen auf diesem Gebiet erscheint auch nur annähernd einwandfrei, um Schlüsse so weitgehender Art zu ziehen, wie dies vielfach geschehen ist, worauf der eine[2]) von uns bereits früher hingewiesen hat und neuerdings Wlassak[3]), wenn auch mit Einschränkungen, aufmerksam macht.

Am meisten verwertet worden sind die Untersuchungen von Mairet und Combemale[4]), obwohl diese verallgemeinernde Schlußfolgerungen

1) Vgl. hierzu die kritischen Bemerkungen Fr. v. Müllers in der Nothnagel-Festvorlesung am 31. Mai 1924: Keimverderbnis und Fruchtschädigung. Mediz. Klinik 1924, Nr. 48/49.

2) E. Rost, Physiologische Wirkungen des Alkohols. „Der Alkoholismus". 3. Teil (N. F.) 1908, S. 64/65 (Berlin, D. Verl. f. Volkswohlfahrt).

3) R. Wlassak, Grundriß der Alkoholfrage. Rubner, Gruber, Fickers Handb. d. Hyg. IV, 3, 1922, S. 51.

4) Mairet und Combemale, Influence dégénérative de l'alcool sur la descendance. Compt. rend. Acad. d. scienc. Bd. 106, 1888, S. 667.

aus ihren mit Absinth angestellten Versuchen selbst nicht gezogen haben und ihre Beobachtungen durch weitere Versuche vervollständigen wollten, sowie die von Laitinen [1]).

Die ersteren Autoren führten Versuche an drei Hunden aus. Ein Hund erhielt während acht Monaten täglich bis zu 11 g Absinth pro kg Körpergewicht. Es stellten sich die bekannten schweren zentralen Nervenstörungen ein. Nach einer schwer akut vergiftenden Dosis wurde die Absinthzufuhr abgebrochen und das Tier mit einer nulliparen, nicht behandelten Hündin zusammengebracht: Nach der üblichen Tragezeit wurden zwölf Junge (sieben männliche, fünf weibliche) geworfen, von denen drei tot zur Welt kamen, die anderen im Laufe von 67 Tagen teils an Pneumonie, teils an Oxyurendarmentzündung, teils an Lungen- und Darmtuberkulose zugrunde gingen. Außerdem wurden einer Hündin während der letzten 23 Tage der Tragezeit 2,75 bis 5,5 g Absinth pro kg verabreicht, wonach jedesmal 15 Minuten später Trunkenheit einsetzte. Von den sechs Jungen des Wurfs kamen drei tot zur Welt. Ein schon degeneriertes Junges wurde nach Jahresfrist belegt und warf zwei männliche und ein weibliches Junges: eines, das Mißbildungen aufweist, starb wenige Stunden nach der Geburt, das weibliche nach 14 Tagen an vollständiger Aushungerung und das dritte lebte noch nach 50 Tagen, wies Atrophie des Hinterkörpers auf, war aber sonst verhältnismäßig gesund. Kritiklos sind diese nichts beweisenden mit Absinth angestellten Versuche vielfach als experimentelle Stütze für die verheerenden Wirkungen des Alkohols auf das Keimplasma und auf die Nachkommenschaft bis in die dritte Generation angesehen worden.

Laitinen stützte sein noch mehr in die Alkoholliteratur übernommenes Urteil über die schweren Schädigungen der Nachkommenschaft von Tieren nach der wiederholten Verabreichung von Alkohol auf Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen. Es wurden bis zur Höchstdauer von 97 Tagen täglich meist 2 ccm, einmal kurzdauernd 5 ccm, sonst 0,6 bis 1,5 ccm Alkohol auf je 1 kg Körpergewicht weiblichen Kaninchen mit der Schlundsonde gegeben, und zwar in der starken Konzentration von 25%. Im übrigen fehlen alle Angaben darüber, ob die Tiere isoliert und wo sie gehalten wurden, ob sie gleichzeitig unter den gleichen Versuchsbedingungen und unter Kontrolle des Körpergewichts lebten, ob die Kopulation festgestellt wurde usw. 14 mit Alkohol behandelten Kaninchen stellte Laitinen fünf Vergleichstiere gegenüber, denen aber anstatt Alkohol auf die gleiche Weise Wasser zuzuführen unterlassen wurde. Auch ist nichts über histologische Organuntersuchungen berichtet. Anscheinend wurde auch während der Laktation Alkohol zugeführt. Die von Laitinen aus seinen Versuchen gezogenen Schlüsse, daß die Nachkommenschaft dieser Tiere infolge der Alkoholzufuhr deutliche Anzeichen von Minderwertigkeit gezeigt hätten, sind nicht beweisend. Wohl kam ein Teil der Jungen tot zur Welt, gingen andere bald ein und zeigte der Rest geringere Widerstandsfähigkeit gegen Bakteriengifte als die Vergleichstiere; mangels der vorher erwähnten, für die Deutung der Ergebnisse unerläßlichen Angaben kann aber nicht gesagt werden, ob das frühzeitige Sterben der Jungen auf Keimschädigung, auf Beeinflussung der Mutter durch den während der Laktation gegebenen Alkohol oder auf Stallkrankheiten zurückzuführen ist. Von den fünf Vergleichstieren starb ein Muttertier, von ihren Jungen eines an Pneumonie, desgleichen ein mit Alkohol behandeltes Muttertier und ein Junges: das deutet auf Stallseuchen, die naturgemäß das Ergebnis des Versuchs trüben. Im übrigen waren in sechs Versuchen die Jungen gesund, obwohl bis zu 0,7 ccm Alkohol in 97 Tagen und bis zu 2 ccm in 74 Tagen verabreicht worden waren. Wenn von zwei Kaninchen vom Gewicht von 1300 g (Nr. 184 und 186) das eine nach einer 97maligen Dosis von 0,7 ccm Alkohol drei gesunde Junge warf, das andere nach der Zufuhr von 90mal 0,6 ccm Alkohol fünf zu früh geborene, die teilweise Mißbildungen zeigten, wenn sich auch sonst keine Gleichmäßigkeit in den beobachteten Befunden, weder in bezug auf die

1) Laitinen, Über den Einfluß des Alkohols auf die Empfindlichkeit des tierischen Körpers für Infektionsstoffe. Acta Societatis Scientiarum fennicae. Bd. 29, 1902, Nr. 7.

Menge des verabreichten Alkohols, noch in der Häufigkeit der Zuführung, noch in der Gleichmäßigkeit oder Steigerung der Wirkung mit der Zahl der Graviditäten[1]), erkennen ließ, so dürfen ohne weitere Stütze die von Laitinen gezogenen Schlüsse nicht als beweiskräftig angesehen werden. Nicht anders sind die Versuche Laitinens an Meerschweinchen (zehn mit Alkohol behandelte Tiere, sechs Vergleichstiere) zu bewerten; hier läßt die eingehaltene mangelhafte Methodik noch mehr Einwände zu.

Neben diesen noch verhältnismäßig verläßlich ausgeführten Untersuchungen Laitinens kommen die der übrigen Autoren kaum in Betracht.

Nach einem Referat über die Versuche Hodges[2]) an Hündinnen will dieser als Folgen der täglichen Zufuhr einer bestimmten Menge Alkohol bei den Jungen von mit Alkohol behandelten Tieren eine außerordentlich hohe Sterblichkeit (80% gegenüber 6% bei nicht behandelten Hunden) beobachtet haben.

Die Versuche Faures, die von Monribot[3]) zitiert werden, müssen hier ebenfalls ausscheiden; aus dem hier vorliegenden Zitat ist nicht mehr zu ersehen, als daß die Nachkommen von Hündinnen, die angeblich vier Jahre lang stark mit Absinth oder Alkohol alkoholisiert waren, eine erhöhte Sterblichkeit gezeigt, einen vollständigen Stillstand der Entwicklung aufgewiesen haben und infantil geblieben sein sollen.

Ceni[4]) will bei Hennen und Hähnen, die mit Alkohol behandelt waren, beobachtet haben, daß die Nachkommenschaft an Zahl geringer war als bei den Kontrolltieren und die Hühnchen zahlreiche Entwicklungshemmungen aufwiesen.

Ferrari[5]) behandelte Meerschweinchen monatelang mit Alkohol, den er entweder (zwei Paare) dem Futter beimischte oder unter die Haut spritzte (drei Paare). Er bezieht vereinzelt beobachtete Unfruchtbarkeit, toxische Erscheinungen bei den behandelten Tieren und pathologisch-anatomische Veränderungen des Zentralnervensystems und der Hirnhäute auch bei den Nachkommen der Meerschweinchen auf den einverleibten Alkohol.

Auch die von Pförringer[6]) kurz mitgeteilten Versuche an Hunden können hier nicht als beweisend gelten. Pförringer berichtet: Seit 1 ½ Jahren verfütterte er fast täglich 100 bis 200 ccm 25- bis 40proz. Alkohol an Hunde (Anzahl und Gewicht nicht angegeben). Zurückbleiben in der Entwicklung, Zeichen organischer Schädigung des Zentralnervensystems, Frühgeburten und Stumpfheit bis zur Verblödung sollten eingetreten sein. Bei den Nachkommen solcher Hunde (anscheinend Hündinnen) Frühgeburten, Totgeburten, epileptiforme Krämpfe. Die anatomische Untersuchung habe neben akuten und chronischen Veränderungen im Großhirn vor allem weitgehende Schädigungen des Kleinhirns ergeben. Die in Aussicht gestellte Fortsetzung der Versuche ist nicht erfolgt. Die von Schröder[7]) angestellten Versuche an Kaninchen, die 3 ½ Jahre lang „mit Alkohol

1) So warf Tier (Nr. 156, 1800 g schwer), das täglich 1,5 ccm Alkohol erhielt, nach 20tägiger Behandlung fünf sehr kleine und schwache Junge, die nach zwei bzw. drei Tagen starben, am Ende der zweiten Gravidität sieben Junge, eines tot, die anderen nach vier Wochen sterbend, am Ende der dritten Gravidität fünf gesunde Junge.

2) C. F. Hodge, Action of alcohol on dogs as regards nonviability and malformation of the young, and severity of attac in an epidemic of distemper. Journ. of the Boston Soc. of med. scienc., Bd. 2, 1897, S. 35, zitiert nach Centralbl. f. Physiol., Bd. 12, S. 186. Im Original leider nicht zugänglich.

3) Monribot, Thèse de Paris 1902, S. 50.

4) Ceni, Influenza dell'alcoholismo sul potere di procreare e sui descendenti. Riv. sperim. di Freniatria, Bd. 30, 1904, S. 339. Zitiert nach Neurolog. Centralbl. 1905, S. 566.

5) Ferrari, Histologische Untersuchungen an Nachkommen chronisch alkoholisierter Tiere. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol., Bd. 28, 1910, S. 483.

6) Pförringer, Tierversuche über den erblichen Einfluß des Alkohols. Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie, Bd. 69, 1912, S. 734.

7) Schröder, Breslau. Ebenda.

gefüttert" wurden, sollen bei der Nachkommenschaft bis zur fünften Generation eine große Sterblichkeit ergeben haben. Wenn die Würfe viel häufiger als sonst aufgefressen, die Jungen vernachlässigt wurden und an Durchfall, an Frakturen infolge Sturzes zugrunde gingen oder an Rhinitis, Konjunktivitis, Haarausfall litten, zeigt dies, daß die Tiere nicht unter den Bedingungen eines einwandfrei geleiteten Versuchs gehalten wurden; sie können hier ebenfalls außer Betracht bleiben.

Nur aus den Versuchen Kabrhels[1]) an einem Paar von Spitzhündchen (15 bis 175 ccm bzw. 12 bis 35 ccm Bier und 105 ccm Bier und 9 ccm Alkohol täglich verabreicht) ergibt sich, daß die Tiere selbst keine Schädigungen aufwiesen und ihre Jungen (zwei männliche, zwei weibliche) keine abnormen Erscheinungen zeigten und munter waren. Mit dem Schluß, daß in dem Befund, daß die Jungen ohne Zwang und schließlich gern Bier soffen, während die Elterntiere es nur widerwillig aufgenommen hatten, eine „Folge gewichtiger Veränderungen des Keimplasmas, resp. der im mütterlichen Körper lebenden Frucht" aufzufassen sei, zeigt Kabrhel, wie wenig kritisch er weitgehende Schlußfolgerungen zieht.

So ist es nicht zu verwundern, daß in kompilatorischen Schriften z. B. Helenius[2]) schreibt, daß mit dem Resultat der ärztlichen oder alltäglichen Beobachtungen über die Schäden des Alkohols auf die Kinder von Trinkern die Ergebnisse „der in bezug auf den Einfluß des Alkohols auf die Nachkommenschaft angestellten Tierexperimente vollkommen übereinstimmen", und Laquer[3]) sagt, daß „die Tatsache der akuten, keimschädigenden Wirkung des Alkohols außer allem Zweifel" sei, was „ärztliche Erfahrung, Statistik, Tierversuche beweisen".

Eigene Versuche.

So standen also Versuche mit einwandfreier Versuchsgestaltung zur Frage der schädlichen Beeinflussung der Nachkommenschaft von Tieren durch den Alkohol nicht zur Verfügung, als seitens des Reichsministeriums des Innern durch Geldbewilligung die willkommene Gelegenheit geboten wurde, neue einschlägige Versuche auszuführen. Irgendwelche Voreingenommenheit in bezug auf die zu erwartenden Ergebnisse bestand nicht; das Ziel war, nach Möglichkeit die Versuche so zu gestalten, daß etwa eintretende Wirkungen im Verlauf des Versuchs auch tatsächlich zwingend auf den verabreichten Alkohol bezogen werden müssen. Die äußeren Umstände machten es notwendig, diese langwierigen und kostspieligen Versuche an Zahl einzuschränken; was an Umfang aufgegeben werden mußte, sollte durch zeitliche Ausdehnung und Vertiefung ausgeglichen werden.

Außer der Beeinflussung der Keimzellen sollte auch das Verhalten der mit Alkohol behandelten Tiere verfolgt wie überhaupt versucht werden, einen Beitrag zur Pharmakologie des Alkohols zu geben. Es erwies sich aus mehreren Gründen am zweckmäßigsten, Kaninchen als Versuchstiere zu wählen. So können die folgenden Versuche zugleich auch als Nachprüfung der Versuche Laitinens betrachtet werden.

1) Kabrhel, Über den Einfluß des Alkohols auf das Keimplasma. Arch. f. Hyg., Bd. 71, 1909, S. 124.
2) M. Helenius, Die Alkoholfrage. Jena 1903, S. 255.
3) B. Laquer, Mäßigkeit und Enthaltsamkeit, Alkohol und Nachkommenschaft. Wiesbaden 1913, S. 62.

I. Übersicht über die 7 Abschnitte

I. Abschnitt. Februar 1921 bis März 1921	Gruppe a) 3 Weibchen mit Alkohol behandelt, unbehandelte Böcke . . . .
	„ b) 3 Weibchen mit Wasser behandelt, mit Alkohol behandelte Böcke . . . .
	„ c) 1 Weibchen mit Alkohol behandelt, ein mit Alkohol behandelter Bock . . . .
II. Abschnitt. Mai 1921 bis Mitte Oktober 1921	„ a) 3 Weibchen (wie vorher) . . . .
	„ b) 3 „ „ „ . . . .
	„ c) 1 „ „ „ . . . .
III. Abschnitt. Mitte Nov. 1921 bis März 1922	„ a) 3 „ „ „ . . . .
	„ b) 3 „ „ „ . . . .
	„ c) 1 „ „ „ . . . .
IV. Abschnitt. Mai 1922 bis Anfang Juli 1922	„ a) 3 „ „ „ . . . .
	„ b) 3 „ „ „ . . . .
	„ c) 1 „ „ „ (erkrankt, ausgeschaltet)
V. Abschnitt. August 1922 bis Anfang Dez. 1922	„ a) 3 „ „ „ (erkrankt, ausgeschaltet)
	„ b) 3 „ „ „ . . . .
	„ c) 1 „ (neues Tier) . . . .
VI. Abschnitt. Januar 1923 bis Mitte April 1923	„ a) 2 „ (wie vorher) . . . .
	„ b) 3 „ „ „ . . . .
	„ c) 1 „ „ „ (erkrankt, ausgeschaltet)
VII. Abschnitt. Mitte Mai 1923 bis Oktober 1923	„ a) 2 „ (darunter 1 neues Tier, sonst wie vorher)
	„ b) 3 „ (darunter 1 neues Tier, sonst wie vorher)
	Würfe der mit Alkohol behandelten weiblichen Kaninchen
	„ „ „ Wasser „ „ „
	Insgesamt

Die für die Versuche ausgewählten sieben weiblichen Kaninchen waren von gleicher Rasse (grau), gesund, nullipar und 2500 bis 3500 g schwer. Sie wurden abseits von anderen Versuchstieren in einem besonderen, sonnigen Stallgebäude in neuen, geräumigen Buchten mit Steinboden, einer Kalkwand und Holzverkleidung gehalten. Die nach oben offenen Buchten ermöglichten ein bequemes Hantieren und Beobachten. Während der Gravidität und Laktation standen kleine Holzhäuschen in den Buchten. Jedes Tier hatte eine Bucht für sich, die Männchen, die im allgemeinen Versuchsstall untergebracht waren, wurden nur für den Deckakt auf Stunden zu den Weibchen gebracht. Auf Trockenheit der Unterlagen (Stroh, Heu), gutes Futter, gute Pflege und strenge Isolierung zur Vermeidung übertragbarer Krankheit wurde besonders geachtet. Das Körpergewicht wurde fortlaufend festgestellt und Befinden, Futteraufnahme verfolgt. Von einer Wiedergabe der umfangreichen Gewichtsangaben muß abgesehen werden. Auch eine auszugsweise Anführung der Gewichte kann unterbleiben, da die Tiere im allgemeinen ihr Gewicht hielten und nur durch unvermeidlichen Futterwechsel vorübergehend Gewichtsschwankungen zeigten. Es wurden nicht nur die Kopulationen vermerkt, sondern auch das Verhalten der tragenden Tiere in bezug auf Gewichtszunahme[1]), Nestbau, Sekretion in den Milchdrüsen usw. verfolgt.

Bedauerlicherweise brachte die Geldentwertung, die während der Versuche eintrat, die Notwendigkeit eines häufigen Wechselns mit dem Futter und die Verabreichung mit minderwertigem, besonders für die schon mitfressenden Jungen nicht zuträglichem Futter (Rübenschnitzel, Rieselfeldgras usw.) mit sich.

1) Das Körpergewicht stieg während der Gravidität um 200 bis 500 g an.

des Alkoholversuchs.

Zahl der Würfe	Zahl der Jungen bei den einzelnen Würfen	Zahl der Jungen durchschnittlich	davon totgeboren	Im 1. Lebensmonat verendet oder getötet	Am 15. Tag nach dem Wurf am Leben	Am 15. Tag nach dem Wurf durchschnittl. Gewicht	
						g	
3	4 + 1 + 10 = 15	5		0	4+1+10=15	144	
3	6 + 4 + 3 = 13	$4^1/_3$		0	6+4+ 3=13	230	I
1	7	7		1	6	272	
3	6 + 6 + 10 = 22	$7^1/_3$		5 (dav. 2 getötet)	6+5+6 = 17	165	
3	5 + 7 + 4 = 16	$5^1/_3$		0	5+7+4 = 16	176	II
1	8	8		1	7	157	
3	4 + 3 + 4 = 11	$3^2/_3$	4 + 2 = 6	0	0+1+4 = 5	168	
3	4 + 6 + 6 = 16	$5^1/_3$	1	0	3+6+6 = 15	153	III
1	6	6		0	6	170	
3	7 + 3 + 8 = 18	6		0	7+3+8 = 18	142	
3	6 + 2 + 6 = 14	$4^2/_3$	1	1	6+1+6 = 13	206	IV
2	1 + 7 = 8	4	1	1	0+6 = 6	152	
3	5 + 5 + 2 = 12	4	1 + 5 = 6	4	0+0+2 = 2	280	V
1	6	6		0	6	138	
2	4 + 7 = 11	$5^1/_2$		0	4+7 = 11	137	
2	7 + . + 4 = 11	$5^1/_2$		0	7+4 = 11	154	VI
2	5 + 7 = 12	6		3	5+7 = 12	157	
3	6 + 5 + 3 = 14	$4^2/_3$	6	0	5+3 = 8	221	VII
22	124	5,6	7				
20	96	4,8	14				
42	220		21				

Der Alkohol (reiner Äthylalkohol Kahlbaum, 100- bzw. 96proz.) wurde den Kaninchen — täglich vormittags — mit der Schlundsonde unter Verwendung eines durchbohrten Maulholzes in den Magen eingeführt, und zwar in 10proz. Verdünnung mit destilliertem Wasser, die aus der aufgesetzten Meßpipette einlief. Im Winter wurde die Lösung auf Körperwärme gebracht. Eine solche Konzentration von 10% ist nach Angaben der Literatur[1]) und nach eigenen Erfahrungen[2]) nahezu reizlos für die Schleimhaut des Kaninchenmagendarms; sie wurde selbst in recht großen Mengen — in einem Fall bis zu 180 ccm auf einmal täglich (Ersatztier 37) — ohne Störung der Freßlust auch bei langer täglicher Behandlung vertragen. Höhere Konzentrationen, z. B. 20%, rufen leicht Reizerscheinungen (Abnahme der Freßlust) hervor und können das Versuchsergebnis stören. Nach der Alkoholzuführung wurde das Tagesfutter (Hafer, Rüben, Kartoffeln) vorgesetzt.

Anfangs bestanden Bedenken, es möchte die tagtägliche Einführung der Schlundsonde über Monate hinaus bei vielfach sich sträubenden Tieren und während der Zeit der Trächtigkeit bis unmittelbar vor dem Werfen die Versuchsergebnisse störend beeinflussen. Durch sorgfältige Technik und geschicktes Halten der Tiere durch den Laboratoriumsdiener konnten aber Versuchsstörungen in ausreichendem Maße vermieden werden. Daß im Laufe der langen Zeit einzelne Tiere wegen interkurrenter Erkrankungen ausgeschieden werden

1) Vgl. z. B. Kochmann und Hall, Der Einfluß des Alkohols am Hungertier auf Lebensdauer und Stoffumsatz. A. f. d. ges. Physiol., Bd. 127, 1909, S. 280 (295).

2) Vgl. auch E. Rost, S. 140.

IIa. Übersicht über die an die weibl. Kaninchen verabreichten Mengen Alkohol.
Die Zahlen bedeuten Alkohol in ccm, berechnet auf 96proz. Alkohol.)

Kaninchen Nr.	25		26		27		Ersatz 26		35		Ers. 35 (76)	
	tägl.	insges.	tägl.	insges	tägl.	insges.	tägl.	insges.	tägl.	insges.	tägl.	insges.
I. Abschnitt	2—5	129	2—5	189	2—5	147			4	436		
II. „	4—5	725	4—5	644	4—5	644			4	558		
Summe		845		833		791				994		
III. Abschnitt	6	624	6	700	6	648			7	574		
Summe		1478		1533		1439				1568		
IV. Abschnitt	6	528	6	528	6	522				ferner 812		
Summe		2006		2061		1961						
V. Abschnitt	10	790	6	462	7—8	801					10	1200
Summe		2796		2523		2762						1200
VI. Abschnitt		ferner 300	7	798	8	736						ferner 650
Summe				3321		3498						
VII. Abschnitt					8	672	10 (-15)	859				
Summe						4170		859				
						ferner 360		ferner 70				
Gesamtmenge		3096		3321		4530		929		2380		1850

mußten, wird den in solchen Versuchen bewanderten Fachmann nicht überraschen; so fielen z. B. zwei Tiere wegen Lockerung der Schneidezähne mit sekundärer Abszedierung und Behinderung der Nahrungsaufnahme aus. Der Versuchsplan hat sich aber unter den angegebenen Bedingungen im wesentlichen programmäßig durchführen lassen. Bei der Dosierung der Alkohollösung gingen wir anfangs vorsichtig vor, da die Versuche auf eine lange Dauer eingestellt und steigende, möglichst große Dosen mit der Zeit zugeführt werden sollten. Deshalb wurde tastend den drei Weibchen, die ein Gewicht von 2500 bis 3500 g hatten, die gleiche, leicht abpipettierbare Menge Alkohol gegeben, um so desto eher eine etwaige Summationswirkung des — auf das Körpergewicht bezogen — in verschiedenen Mengen verabreichten Alkohols zu erkennen. Die Menge wurde im Beginn so gewählt, daß zunächst das erste Stadium der Alkoholvergiftung (Ataxie, leichte Somnolenz usw.) nicht eintrat. Erst in späteren Stadien des Versuchs sind Mengen gegeben worden, die deutlichen, aber kurzdauernden Rausch und Schläfrigkeit nach ¼ bis ½ Std. hervorriefen. Die Alkoholgaben, welche die einzelnen Tiere erhalten haben, gehen aus den Übersichten IIa und IIb hervor; sie sind im allgemeinen größer als die von Laitinen verabreichten. Um den Betrieb so einfach wie möglich zu gestalten und nicht bei Körperschwankungen gezwungen zu sein, mit der Dosis zu wechseln, wurde die Einverleibung der für die Versuchstiere jeweils gleichen Menge beibehalten. Zu besserem Verständnis sind noch die folgenden Angaben nötig:

Von den sieben zunächst in den Versuch genommenen weiblichen Kaninchen wurden drei täglich mit Alkohol behandelt; für sie waren drei unbehandelte Männchen zur Paarung bestimmt. Drei andere Weibchen erhielten zur Kontrolle der Alkoholzuführung durch die Schlundsonde auf die gleiche Weise die nämliche Menge Wasser; sie wurden zur gegebenen Zeit mit Männchen gepaart, die täglich mit Alkohol behandelt wurden. Das siebente Weibchen erhielt Alkohol und war für einen ebenfalls mit Alkohol behandelten Bock bestimmt. Dementsprechend gehören die Tiere drei verschiedenen Gruppen an, und zwar

Gruppe a: drei Weibchen mit Alkohol behandelt, gepaart mit unbehandelten Böcken;

Gruppe b: drei Weibchen mit Wasser behandelt, gepaart mit alkoholbehandelten Böcken;

Gruppe c: ein Weibchen mit Alkohol behandelt, gepaart mit einem alkoholbehandelten Bock

IIb. Übersicht über die an die männl. Kaninchen verabreichten Mengen Alkohol.

Kaninchen Nr. 36.

Februar 1921 bis Juli 1921	70 × 4 ccm = 280 ccm
vorübergehend: April 1921 bis Juni 1921	73 × 3 „ = 219 „
August 1921 bis September 1921 . . .	105 × 5 „ = 525 „
	Gesamtmenge: 1024 ccm Alkohol (96 proz.)

1. Ersatz 36.

September 1921	1 × 5 ccm = 5 ccm
September 1921	1 × 7 „ = 7 „
September 1921 bis März 1922 . .	136 × 6 „ = 816 „
	Gesamtmenge: 828 ccm Alkohol (96 proz.)

2. Ersatz 36.

April 1922 bis Juli 1922	88 × 6 ccm = 528 ccm
	Gesamtmenge: 528 ccm Alkohol (96 proz.)

Kaninchen Nr. 37.

Februar 1921 bis Juni 1921	123 × 3 ccm = 369 ccm
Juli 1921	31 × 4 „ = 124 „
August 1921 bis September 1921 . .	45 × 5 „ = 225 „
	Gesamtmenge: 718 ccm Alkohol (96 proz.)

Ersatz 37.

September 1921 bis November 1921	59 × 5 ccm = 295 ccm
November 1921 bis August 1922 .	261 × 7 „ = 1827 „
August 1922 bis Dezember 1922 . .	127 × 12 „ = 1524 „
Januar 1923 bis Mai 1923	110 × 15 „ = 1785 „
Mai 1923 bis Oktober 1923	149 × 18 „ = 2682 „
Oktober 1923	2 × 20 „ = 40 „
	Gesamtmenge: 8153 ccm Alkohol (96 proz.)

Kaninchen Nr. 41.

April 1921 bis Juli 1921	103 × 4 ccm = 412 ccm
August 1921 bis September 1921 . .	106 × 5 „ = 530 „
September 1921 bis Juli 1922 . . .	226 × 7 „ = 1582 „
	Gesamtmenge: 2524 ccm Alkohol (96 proz.)

Kaninchen Nr. 40.

Dezember 1922 bis Mai 1923 . . .	141 × 10 ccm = 1410 ccm
Mai 1923	2 × 12 „ = 24 „
Mai 1923 bis Oktober 1923	145 × 12,5 „ = 1812,5 „
vorübergehend: September 1923 . .	2 × 13 „ = 26 „
	Gesamtmenge: 3272,5 ccm Alkohol (96 proz.)

Ist das Versuchsmaterial auch gewiß nicht umfangreich, z. B. im Vergleich zu dem Meerschweinchen- und Mäusematerial von Stockard und Agnes Bluhm (s. später), so ist es doch gekennzeichnet durch lange Behandlung und die Möglichkeit, die Tiere einzeln genau zu beobachten.

Das Zusammensetzen der Tiere zwecks Kopulation fand stets nach der Verabreichung des Alkohols bzw. des Wassers statt, und zwar meist unmittelbar hinterher, bisweilen im Verlauf 1 Std. Die Kopulation wurde möglichst von

den Versuchsanstellern festgestellt und vermerkt. War sie einmal oder mehrmals erfolgt, so wurden die Tiere wieder für sich in ihre Bucht zurückgesetzt. Die Absicht, die Konzeption bei allen Tieren gleichzeitig erfolgen zu lassen, ließ sich nicht durchweg erreichen, nämlich dann nicht, wenn ein Männchen leicht narkotisiert war oder auch dann, wenn die Weibchen die Böcke abwiesen. In solchen Fällen mußten die Tiere bis zu 2 Std. zusammengelassen und auch mehrere Tage hintereinander zusammengebracht werden.

Die mit Alkohol behandelten Böcke erhielten den Alkohol während der Zeit, die sie im Versuch waren, ohne Unterbrechung täglich. Bei den Weibchen wurde von dem Tage ab, an dem sie geworfen hatten, ein Monat mit der Behandlung ausgesetzt, um die Aufzucht der Jungen durch die säugenden Muttertiere nicht zu stören. Die Zeit vom Beginn der Behandlung der Weibchen bis zur Wiederaufnahme der Einführung des Magenschlauchs einen Monat nach dem Wurf wird im folgenden als „Abschnitt" bezeichnet werden. Fiel eines der Versuchstiere aus, so wurde es — mit Ausnahme in den beiden letzten Versuchsabschnitten — durch ein frisches Tier ersetzt, dieses erhielt dann eine Alkoholdosis, die unter Berücksichtigung des Körpergewichts den dem ersetzten Tier zuletzt verabreichten Gaben entsprach.

Die Jungen wurden in den ersten Lebenstagen grundsätzlich nicht berührt. Ihre Zahl und Beschaffenheit wurde erst nach einer Woche endgültig, ihr Gewicht am 15. Lebenstage erstmalig festgestellt. Ihre Entwicklung wurde bis zu ihrem Tode oder doch wenigstens solang beobachtet, bis man beurteilen konnte, ob sie hinter gewöhnlichen Kaninchen derselben Rasse zurückstanden oder nicht; die schließliche Aufzucht der jungen Kaninchen aus diesem Versuche erfolgte in Käfigen im Freien.

Bei der Bewertung der nachfolgenden Versuchsergebnisse ist zu beachten, daß die drei Gruppen sich insofern ergänzen, als die Gruppe a die Wirkung des Alkohols auf den mütterlichen Organismus bzw. die Ovula zeigen würde. Alkoholwirkungen in der Gruppe b würden als Folgen der Beeinflussung des Spermas zu deuten sein. Bleibt eine solche aus, so können die Versuchsergebnisse von b als Kontrollen von a angesehen werden. Die Ergebnisse der Gruppe c müssen, wenn der Alkohol nach beiden angedeuteten Richtungen wirken sollte, die Wirkungen im selben oder in gesteigertem Ausmaß zeigen; sollte der Alkohol allein auf die männlichen oder allein auf die weiblichen Keimzellen wirken, so müßten die Versuche unter c dasselbe Bild zeigen entweder wie unter b oder unter a. Außerdem ist anzunehmen, daß etwaige Alkoholwirkungen sich entweder erst im Verlauf der Versuche mit der Dauer der Alkoholzuführung bzw. mit der Erhöhung der Dosis einstellen oder von Anfang an eintreten und dann während des Versuchs gleichbleiben oder sich steigern.

Verlauf und Ergebnisse der Versuche gehen aus den folgenden Tabellen hervor, die nur einer kurzen ergänzenden Erläuterung bedürfen.

Die an mit Alkohol behandelten weiblichen Kaninchen und entsprechend mit Alkohol behandelten männlichen Tieren angestellten Versuche wurden über einen Zeitraum von mehr als $2\frac{1}{2}$ Jahren durchgeführt. Die täglich verabreichten Dosen betrugen bei den Weibchen bis zu 10 ccm $= 3\frac{1}{2}$ ccm pro kg Körpergewicht. Im ganzen wurden 0,9 bis 4,5 Liter Alkohol den einzelnen weiblichen Tieren eingeführt.

Bei den Männchen betrugen die täglichen Dosen bis zu 20 ccm, pro kg Körpergewicht bis zu 6 ccm. Die während der Versuchsdauer in den Magen eingeführten Alkoholmengen beliefen sich auf 0,5 bis (in einem Fall) 8,15 Liter Alkohol.

III. Übersicht über das Geschlecht der Jungen im 6. und 7. Abschnitt.

	Alkoholmuttertiere gepaart mit unbehandelten Böcken (Gruppe a)			Wassermuttertiere gepaart mit Alkoholböcken (Gruppe b)	
Abschnitt VI.	♂	♀		♂	♀
Nr. 26	3	1	Nr. 28	3	4
Nr. 27	4	3	Nr. 30	2	2
	7	4		5	6
Abschnitt VII.			Nr. 28	2	4
Nr. 27	3	4	Ers. 29	1	4
Ers. 26	4	1	Nr. 30	2	1
	7	5		5	9
In beiden Abschnitten	14	9		10	15

Sämtliche in den Versuch genommenen weiblichen Kaninchen wurden trächtig und warfen, die meisten wiederholt, in einem Falle bis zu siebenmal; im ganzen erfolgten 42 Würfe.

Die Paarung vollzog sich im allgemeinen ohne Schwierigkeiten. Daß ein erkranktes Weibchen, dessen Ausscheiden aus dem Versuch bald darauf notwendig wurde, den Bock nicht zuließ, ist nicht verwunderlich. Außerdem schlugen im Beginn des 5. Abschnittes sämtliche Weibchen aus nicht sicher bekannter Ursache mehrere Tage hintereinander die Böcke ab, paarten sich aber 10 Tage später.

Die Konzeptionsfähigkeit der Tiere hat durch die Alkoholzufuhr nicht gelitten, sie war auch bei den Weibchen, die 5 oder 6 Würfe hinter sich hatten, nicht geändert.

Die Tragedauer — beim Kaninchen etwa 30 Tage — war ebenfalls nicht gestört. Sämtliche mit Alkohol behandelten Weibchen warfen am normalen Ende der Trächtigkeitszeit; ein Tier, das am 26. Tage sechs tote Junge warf, war mit Wasser behandelt. Eines von drei Jungen eines Alkoholmuttertieres im dritten Abschnitt wurde nachträglich am 42. Tag ausgestoßen (ein Fall unter 220 Jungen, der auch die Mißbildung aufwies).

Die Zahl der Jungen bei den einzelnen Würfen schwankte in weiten Grenzen. Sie betrug, wie die Übersichten I und IV zeigen, bei den Alkoholmuttertieren (Gruppe a) 1 bis 10, bei den Wassermuttertieren und Alkoholvatertieren (Gruppe b) 2 bis 7, bei den Alkohol-Elternpaaren (Gruppe c) 6 bis 8. Diese Schwankungen sind die gewöhnlichen. Wollte man die niedrige Zahl von 1 bis 2 Tieren eines Wurfes auf Rechnung des Alkohols setzen, so würde dagegen das Ergebnis der Gruppe c sprechen: die Würfe der mit Alkohol behandelten Elterntiere umfaßten 6—8 Tiere. Die Zahl der Jungen eines Wurfs ist offenbar weitgehend von den Eigentümlichkeiten des Muttertieres und von sonst nicht übersehbaren Ursachen abhängig. Ein Einfluß des Alkohols (etwa — wie man vielleicht erwarten könnte — im Sinne einer fortgesetzten Abnahme der Würfe hinsichtlich der Zahl der Jungen mit der Dauer der Behandlung) ist nicht zu bemerken gewesen. Die durchschnittliche Zahl der Jungen eines Wurfes war am größten bei den Nachkommen der Alkohol-Elterntiere (6,75), geringer bei denen

IV. Übersicht über die Zahl und Beschaffenheit der neugeborenen Kaninchen in den drei Gruppen.

Gruppe	Zahl der Jungen eines Wurfs		Totgeboren in d. einzelnen Abschnitten	Sterblichkeit im 1. Monat	Entwickelungszustand	
	Durchschnittl.	Niedrigster u. höchster Wert			Gewicht am 15. Lebenstag	Weitere Entwickelung
a)	5,39	1—10	1 × 6 Junge 1 × 1 Junges	7 Junge	137—168 g	
b)	4,8	2— 7	2 × 6 Junge 2 × 1 Junges	5 Junge	153—280 g	ohne Unterschied.
c)	6,75	6— 8	—	2 Junge	138—272 g	

der Alkohol-Muttertiere (5,4), am geringsten bei denen der Alkohol-Vatertiere (4,8). Der Alkohol hat also hier offenbar keine Wirkung gehabt. (Das Alkohol-Muttertier Nr. 27 warf nacheinander 10, 10, 4, 8, 7, 7, 7 Junge.)

Über das Geschlecht der Jungen (festgestellt in den Abschnitten VI und IV) unterrichtet Übersicht III.

Totgeburten, die bei Laboratoriumstieren, besonders bei wiederholten Würfen, nicht selten sind, kamen vom 3. Abschnitt an völlig regellos bei den Würfen der Alkohol-Muttertiere dreimal (4, 2 und 1 Neugeborene) vor, bei denen der Wasser-Muttertiere fünfmal (6, 5, 1, 1 und 1 Neugeborene); bei den Würfen der Gruppe c (Alkohol-Elterntiere) fand sich kein totgeborenes Junges, so daß man nicht berechtigt ist, die größere Zahl der Totgeburten bei der Gruppe b auf den Einfluß des Alkohols auf die Vatertiere zu beziehen. Bei Gruppe a treten Totgeburten nicht konstant, sondern nur im 3. und 5. Abschnitt, bei Gruppe b in Abschnitt 3, 4, 5 und 7 auf.

Mißbildungen sind in 42 Würfen nur einmal beobachtet worden. Unter den totgeborenen Jungen eines Alkohol-Muttertieres im 3. Abschnitt wies eines eine Entwicklungsstörung der vorderen Extremitäten auf. Die Mißgeburt wurde am 42. Tage ausgestoßen, nachdem am normalen Ende der Trächtigkeit ein lebendes und ein totes Junges geboren worden waren. Unter den späteren drei Würfen dieses selben Tieres fand sich keine Mißgeburt wieder. Solche vereinzelte Fälle von Entwicklungsstörungen (ein Fall unter 220 Jungen) werden bei Kaninchen in Stallhaltung hie und da beobachtet.

Über die Beschaffenheit der Jungen in der ersten Zeit ihres Lebens gibt das Gesamtgewicht jedes Wurfs am 15. Tage einen Anhalt; ein unmittelbarer Maßstab für die Qualität der Jungen ist hiervon nicht zu erwarten, da bei den eine große Zahl Tiere umfassenden Würfen das Gesamtgewicht des Wurfs erfahrungsgemäß größer, das Durchschnittsgewicht des einzelnen Tieres aber wesentlich kleiner zu sein pflegt als bei den Würfen, die nur aus 1 bis 2 Jungen bestehen. Die Durchschnittsgewichte, die sich für die drei Gruppen in den verschiedenen Abschnitten ergaben (vgl. Übersicht I, letzte Spalte, und Übersicht IV, vorletzte Spalte) zeigen bei den Jungen der Alkohol-Muttertiere (Gruppe a) gegenüber denjenigen der Wasser-Muttertiere (Gruppe b) sowohl nach oben als auch nach unten nicht unwesentlich niedrigere Grenzwerte. Trotzdem kann hieraus nicht mit Recht auf einen ungünstigen Einfluß der Alkoholbehand-

lung der Muttertiere auf das Gewicht der Jungen geschlossen werden. Das hier beobachtete höchste Durchschnittsgewicht von 280 g für die Jungen eines Wasser-Muttertieres erklärt sich daraus, daß in diesem Fall nur 2 Junge übriggeblieben waren. Die Jungen der Alkohol-Elterntiere (Gruppe c) weisen auch eine fast ebenso hohe obere Grenze auf. Außerdem ist das Durchschnittsgewicht der Jungen von Wasser-Muttertieren keineswegs in allen Abschnitten höher als das der Jungen mit Alkohol behandelter Muttertiere und namentlich zeigt dieses kein mit der Dauer und Intensität der Alkoholbehandlung fortschreitendes Zurückbleiben. Die Durchschnittsgewichte betrugen bei den Jungen in Gruppe c: 272, 170, 157 und 138 g, in Gruppe a: 168, 165, 157, 152, 144, 142 und 137 g; in Gruppe b: 280, 230, 221, 206, 176, 154 und 153 g.

Die weitere Entwicklung der Jungen wurde zunächst bis zum 30. Lebenstag verfolgt; bis zu diesem Zeitpunkt werden die Jungen ganz vorwiegend von der Mutter gesäugt, so daß der Einfluß der Fütterung auf die Jungen noch nicht wesentlich in Erscheinung tritt. Es starben bis zu dem genannten Zeitpunkt von 199 lebend geborenen Jungen (davon 117 von Alkohol-Muttertieren, 82 von Wasser-Muttertieren stammend) im ganzen 14, und zwar 9 Nachkommen von Alkohol-Muttertieren (8%) und 5 von Alkohol-Vatertieren (6%). Der Unterschied fällt in die Grenze der Versuchsfehler.

Nach Ablauf des ersten Lebensmonats konnte die Weiterentwicklung der Jungen nicht mehr genau verfolgt werden, weil für diese zahlreichen älteren Versuchstiere das gleiche Futter nicht mehr zu beschaffen war. Die Entwicklung der jungen Kaninchen wurde in einzelnen Versuchsabschnitten recht ungünstig durch mangelhaftes Futter beeinflußt, so daß eine ganze Anzahl an Darmstörung zugrunde ging. Es wurden hiervon sowohl Nachkommen von Alkohol- als auch von Wasser-Muttertieren betroffen. Die überlebenden Tiere entwickelten sich aber sämtlich zu gesunden, munteren und für die Verwendung im Laboratorium geeigneten Kaninchen. Ein Unterschied zwischen den Nachkommen der mit Alkohol und der mit Wasser behandelten Weibchen war in keiner Beziehung festzustellen.

Bei der Sektion der verendeten jungen Kaninchen wurde in der Regel ein Darmkatarrh festgestellt; in manchen Fällen konnte indessen eine Todesursache nicht gefunden werden. Solche Fälle kamen sowohl bei den Jungen der mit Alkohol als auch der mit Wasser behandelten Weibchen in gleicher Weise vor, so daß hier nicht eine Alkoholwirkung verborgen sein kann. Laitinen machte bei seinen Kaninchen dieselbe Beobachtung, die übrigens jedem Kaninchenzüchter, namentlich bei ungleichmäßigem Futter, geläufig ist.

Von den zu Beginn des Versuchs eingestellten und mit Alkohol behandelten Weibchen der Gruppe a mußte das erste (Nr. 25) am Ende des 5. Abschnittes wegen Uterusvorfalls getötet werden, das zweite (Nr. 26) wurde ebenfalls getötet, nachdem es infolge eines Abszesses am Unterkiefer (s. S. 146) in seiner Nahrungsaufnahme gestört und für den Versuch unbrauchbar geworden war; das dritte (Nr. 27) hielt den ganzen Versuch hindurch aus und starb dann plötzlich nach kurzem Kranksein ohne erkenn-

bare Todesursache. Das im Anfang des Versuchs eingestellte Weibchen der Gruppe c (Nr. 35) starb am Ende des 4. Abschnitts; als Todesursache fand sich eine ausgedehnte Geschwürbildung im Blinddarm. Die beiden in Gruppe a und c zum Ersatz eingestellten Tiere gingen an Lungenabszeß zugrunde, vermutlich infolge einer gelegentlichen Fremdkörperaspiration bei Einführung der Schlundsonde.

Bei keinem der genannten Tiere wurde eine Organveränderung festgestellt, die als Folge der Alkoholwirkung angesprochen werden könnte, insbesondere bestand bei keinem eine Verhärtung (Bindegewebsvermehrung) oder eine fettige Degeneration der Leber, wie sie Laitinen bei seinen Versuchstieren festgestellt haben will. Auch Schleimhautschädigungen des Magens waren nirgends zu beobachten.

Bei den mit Alkohol behandelten Männchen war das Ergebnis ganz ähnlich. Hier entstanden zunächst zwei Verluste durch Unglücksfall, ein weiteres ging an Lungenabszeß zugrunde, ein anderes wurde wegen einer Eiterung am Oberkiefer — ausgehend von einem gelockerten Schneidezahn — getötet. Auch bei allen diesen Tieren fehlten alle auf eine Giftwirkung des Alkohols hindeutenden Veränderungen, insbesondere eine Bindegewebsvermehrung oder fettige Degeneration in der Leber. Nur in zwei Fällen wurde eine Leberveränderung vorgefunden: das eine Mal handelte es sich um eine scharf umschriebene Ernährungsstörung eines Bezirks an der unteren Leberfläche, in dessen Bereich sich eine mäßige fettige Degeneration nachweisen ließ. Für diese Veränderung kommt die Alkoholbehandlung als Ursache nicht in Frage. Das andere Mal wurde eine schwere fettige Degeneration der ganzen Leber mit blutigem Erguß in die Bauchhöhle gefunden. Auch hier ist es ausgeschlossen, daß der zugeführte Alkohol diese Veränderungen herbeigeführt haben sollte, da das betreffende Kaninchen bei einem Gewicht von etwa 4 kg als Höchstgabe nur 70 ccm der Alkohollösung täglich und im ganzen nur 2½ Liter Alkohol erhalten hat, während ein anderes Männchen von fast gleichem Körpergewicht Mengen bis auf 180 ccm täglich ohne Störung vertrug und im ganzen über 8 Liter Alkohol aufnahm. Dieses Kaninchen, das von allen Tieren des Versuchs bei weitem am meisten Alkohol bekommen hat, wurde am Ende des Versuchs getötet. An seinen inneren Organen wurden weder bei der makroskopischen noch bei der histologischen Untersuchung krankhafte Veränderungen gefunden; nur geringe Coccidiose und ihre Folgen waren bemerkbar.

In neuerer Zeit sind von zoologischer Seite mehrere Arbeiten über den Einfluß des Alkohols auf die Nachkommenschaft von Tieren mit zum Teil anderer Fragestellung (Beeinflussung des Geschlechts), anderer Versuchsanordnung und anderer Tierart erschienen bzw. uns bekannt geworden.

Stockard[1]) hat Meerschweinchen Alkoholdämpfen ausgesetzt, Agnes Bluhm[2]) weißen Mäusen periodisch Alkohollösung („Alkoholiker“,

---

1) Ref. von Wlassak a. a. O., S. 52, und von Agnes Bluhm (s. u.).

2) Agnes Bluhm, „Alkohol und Nachkommenschaft“, Zeitschr. f. induktive Abstammungs- und Vererbungslehre, Bd. 28, 1922, S. 75.

—, „Blastophthorie und Erblichkeit“, Internat. Zeitschr. gegen den Alkoholismus. Bd. 1, 1922, S. 201,

—, „Alkohol und Geschlechtsverhältnis“. Internat. Zeitschr. gegen den Alkoholismus Bd. 1. 1922 S. 70.

„Abstinenten") unter die Haut gespritzt und gibt an, dabei eine Verschiebung des Zahlenverhältnisses der Geschlechter zugunsten des männlichen Geschlechtes durch „Alkoholisierung des Vaters" erzielt zu haben. In einem derartigen Versuch an der weißen Maus „erhöhte sich dabei die Männchenziffer von 44,24% bei den normalen Tieren auf 54,98% bei den alkoholisierten oder auf 100 Weibchen berechnet von 79,36 auf 122,14 ♂ zu 100 ♀". In unseren Versuchen (Abschnitt 6 und 7, s. Übersicht III) warfen die von Alkoholmännchen belegten Wasser-Muttertiere 10 männliche und 15 weibliche Junge, während die Alkohol-Muttertiere, die von unbehandelten Kaninchen belegt wurden, umgekehrt auf 14 männliche Junge 9 weibliche zur Welt brachten. Die sonst von Agnes Bluhm[1]) beschriebenen Wirkungen nach der subkutanen Einverleibung von Alkohol bei weißen Mäusen (beträchtlich größere Jugendsterblichkeit, deutliche Herabsetzung der Fruchtbarkeit) sind in vorliegenden Versuchen nicht aufgetreten.

Zusammenfassung.

Die Ergebnisse vorstehender bis zu über 2½ Jahren ausgedehnten Untersuchung an 13 weiblichen und männlichen Kaninchen, denen täglich — mit geringen Unterbrechungen — bis zu 10 ccm bzw. — ohne Unterbrechung — 20 ccm Alkohol (96% in 10proz. Lösung) in den Magen eingeführt wurden, wobei die 6 Weibchen im ganzen 16, die 7 Männchen im ganzen 17 Liter Alkohol (96proz.) erhielten, sind folgende:

1. Unter so einwandfrei wie möglich gestalteten Versuchsbedingungen ließ sich eine Einwirkung des täglich verabreichten Alkohols auf Proliferationsfähigkeit, Tragedauer, Gewicht und Allgemeinbefinden von Kaninchen nicht nachweisen; keimverderbende oder fruchtschädigende Wirkungen blieben aus.

2. Pharmakologisch boten die Versuche, bei denen zum Teil täglich die Anfangsstadien der akuten Alkoholvergiftung erzeugt wurden, nichts Bemerkenswertes.

3. Für die von Laitinen 1903 veröffentlichten methodisch nicht einwandfreien Versuche mit dem Ergebnis angeblicher Schädlichkeit des Alkohols auf die Nachkommen von Kaninchen hat sich experimentell auch nicht die geringste Stütze beibringen lassen. Hiermit ist dargetan, daß in Kaninchen- (und wohl auch in Hunde-) Versuchen die keimschädigende Wirkung des Alkohols nicht erwiesen ist; in vorliegenden Versuchen ist vielmehr eine schädigende Wirkung des Alkohols sowohl auf die Muttertiere und deren Nachkommen wie auch auf die von alkoholbehandelten Kaninchenböcken stammenden Jungen ausgeblieben.

4. Zur Frage, ob unter dem Einfluß des Alkohols bei Einspritzung unter die Haut von weißen Mäusen und bei Einatmung von Alkoholdämpfen durch Meerschweinchen das männliche Geschlecht in der Nachkommenschaft bevorzugt wird, ließ sich beweisendes Material nicht in ausreichender Zahl beibringen; die vorgenommenen Versuche ließen an Kaninchen einen solchen auswählenden Einfluß des Alkohols nicht erkennen.

---

1) Agnes Bluhm, Arch. f. Rassen- u. Gesellsch.-Biol., Bd. 16, 1924, S. 1.

Über die säurebildenden Bakterien bei tiefer Zahnkaries.

Von

Professor Dr. **Ludwig Heim.**

(Aus dem Hygienisch-bakteriologischen Institut der Universität Erlangen.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 8. Oktober 1924.)

Im Bohrstaub aus den tieferen Schichten kariösen Dentins findet man hauptsächlich Streptokokken und nichtsporenbildende, unbewegliche grampositive Stäbchen. Beide bilden Säure aus Kohlehydraten, die einen mehr, die anderen weniger. Die stärksten Säurebildner sind unter den Stäbchen; eine Art von ihnen zeichnet sich als solche besonders aus, es ist der von Goadby im Jahre 1900 beschriebene Bac. necrodentalis, der jetzt als gleich mit dem im Säuglingsdarm regelmäßig vorkommenden Bac. acidophilus Moro angesehen wird. Weiter auf die Entwicklung der Lehre von der Ursache der Zahnkaries einzugehen, ist hier nicht der Ort, ich verweise auf die ausführliche Darstellung von Hadley, die ich an anderer Stelle kritisch besprochen habe. Nur soviel sei für hier aus ihr entnommen, daß Kligler sowie Howe und Hatch dem Bac. acidophilus in Verbindung mit anderen Bakterien dieser Gruppe den Hauptanteil an der Entkalkung des Zahnbeins beimessen; den Streptokokken ist nach ihrer Meinung eine übertriebene Rolle im Vorgang des Zahnzerfalles zugeschrieben worden, ihr Einfluß auf die Erzeugung der Karies sei ein Gegenstand nur historischen Interesses geworden. Hadley führt als Begründung dafür u. a. die Untersuchungen von James, Mac Intosh und Lazarus-Barlow an, denen zufolge eine Entkalkung des Zahnbeins erst eintritt, wenn der Säuregrad der umgebenden Flüssigkeit stärker als $P_H 4$ ist. Von den aus dem Munde gezüchteten Kleinwesen war keines imstande, solche Säuregrade in Glykosebrühe zu erzeugen, außer den von ihnen isolierten Bac. acidophilus odontolyticus I und II, wie sie sie nannten; sie erreichten Säuregrade bis zu P_H 2,75. Ähnlich starke Säurebildner gewann Rodriguez aus kariösen Zähnen in Zuckerbrühe binnen 5 Tagen. Die von ihnen erzeugte Säure schwankte zwischen P_H 3,9 und 2,9. Er nannte sie Lactobacillus odontolyticus I, II und III. Auch Hartzell und Henrici, die dagegen die Streptokokkenätiologie der Zahnkaries annahmen und soweit gingen, zu behaupten, daß die Durchdringung und Nekrose des Zahnbeins, die man im vorrückenden Saum des Prozesses sieht, ganz augenscheinlich

durch Streptokokken bedingt sei, und zwar durch Streptokokken allein, verwiesen den Bac. necrodentalis in die Gruppe der gewöhnlichen Milchsäurebakterien. Aber Hadley hält es doch für wahrscheinlicher, daß er nach Kligler, Howe und anderen Forschern mit dem Bac. acidophilus übereinstimmt.

In den von mir gemeinschaftlich mit Herrn Dr. Karl Schlirf vorgenommenen Untersuchungen einer Reihe von Bohrstaubproben aus kariösen Zähnen wurden zwar nicht in jedem Falle, aber doch häufig neben Streptokokken grampositive Stäbchen gefunden, unter denen in 8 von 18 Zähnen, also in etwa 45% der Fälle ein mit dem Bac. necrodentalis Goadby übereinstimmendes Stäbchen reingezüchtet wurde, wobei nur zu bemerken ist, daß es sich bei ihm, wie Kantorowicz klarlegte, um ein unbegeißeltes, also unbewegliches Stäbchen handelt, nicht wie Goadby seinerzeit angab, um ein mit Eigenbewegung begabtes. Im Gegensatz zu Kantorowicz stellten wir fest, daß die Ansiedelungen auf der Gelatineplatte nicht glattrandig ohne Ausläufer oder Vorsprünge sind, sondern meist ausgesprochene Ausläufer haben, so daß das Bild geradezu kennzeichnend für den Bac. necrodentalis bzw. acidophilus ist. Ein ebenso gutes, vielleicht noch wichtigeres Merkmal ist das Verhalten in Lackmusmilch, die er in ähnlicher Weise, nur etwas langsamer verändert, wie der Streptococcus lactis. Die Lackmusmilch wird im Laufe der ersten Tage, aber später als 17 Std. nach der Einsaat weiß, und zwar nicht rein elfenbeinweiß, sondern mit einem bläulichen oder rötlichen Anflug, unter der Rahmschicht befindet sich ein roter Bezirk, etwa am zweiten Tagen gerinnt die Milch und die Rötung schreitet in der Folge langsam nach unten vor, bis schließlich die Probe ganz rot geworden ist. Bezüglich der in Leber-Leberbrühe einerseits, in Brühe mit Trauben- oder Milchzucker anderseits gebildeten Säuremengen verweise ich auf eine in der Aussprache bei der Mikrobiologentagung 1924 gebrachte Tabelle, der auch eine Abbildung der Gelatineansiedelungen beigegeben ist. Im Gegensatz zu Hilgers fanden wir, daß der Bac. necrodentalis aerob besser als anaerob wächst und auf Nährböden üblicher Alkaleszenz ebenso gut gedeiht wie auf sauren.

In 13 von 18 Zähnen fanden wir teilweise mit Bac. necrodentalis vergesellschaftet ähnliche Stäbchen, die ihm aber doch nicht gleich waren. Die aus zahlreichen Abimpfungen erhaltenen Reinzuchten ergaben schließlich fünf verschiedene Arten oder möglicherweise auch Varietäten, die wir mit Ka bis Ke unterscheiden. Keine von ihnen veränderte Lackmusmilch in der Weise wie Bac. necrodentalis (acidophilus), sie ließen sie entweder ganz blau (Ka) oder röteten sie früher oder später. Zur Gerinnung brachten sie nur Kb und Kd und diese erst spät. Ka bildete in Traubenzuckerbrühe Gas, die übrigen ebensowenig wie Bac. acidophilus. Keine erzeugte in Milch und in Milchzuckerbrühe soviel Säure wie Bac. acidophilus, aber in der Säurebildung in Leber-Leberbrühe kamen sie ihm nahe oder übertrafen ihn sogar. Zwei von diesen Bakterien (Kc und Ke) fanden wir auch im Brustmilchstuhl, können uns aber nicht dazu verstehen, sie oder einen der übrigen drei mit Bac. acidophilus zusammenzubringen, dafür sind die Unterschiede in den Züchtungsmerkmalen zu groß. Dies tritt schon auf der Gelatineplatte zu Tage, Ka bildet kleine Ansiedelungen mit zarten,

sparrigen Ausläufern, etwa an das Bild von Knochenkörperchen erinnernd, Kc etwas größere rundliche, geschlossene Ansiedelungen ohne Ausläufer, die übrigen drei wuchsen überhaupt nicht bei Zimmerwärme. Zum Vergleich zogen wir unsern Sammlungsstamm der Scheidenbazillen Döderleins heran, die Hilgers ebenso wie den Bac. acidophilus zum Bac. lacticus rechnet. Bei ihm sind die Abweichungen vom Bac. acidophilus noch größer, er stellt sich als dickes Stäbchen dar, wächst nicht auf Gelatine, bildet aus Traubenzucker Gas, läßt die Lackmusmilch erst blau, macht sie dann rosa und bringt sie auffallenderweise nicht zur Gerinnung, obwohl seine Säurebildung nicht bloß in Leber-Leberbrühe groß ist, sondern auch in Trauben- und in Milchzuckerbrühe der des Bac. acidophilus nahe kommt.

Wenn Hilgers den Bac. acidophilus in die Gruppe des Bac. lacticus und diese getrennt neben die Gruppe des Streptococcus lacticus stellt, so ist er damit im Unrecht. Denn was Kruse seinerzeit als Bac. lacticus in der 3. Auflage von Flügges Mikroorganismen 1896, Seite 356, aufführte, ist der von Günther und Thierfelder aus saurer Milch gezüchtete, von Kruse selbst später als Streptokokkus erkannte Erreger der Milchsäuregärung.[1])

Nun erklärt Hilgers den Streptococcus lacticus Kruse als den eigentlichen Erreger der Zahnkaries und schreibt den Stäbchen eine mehr nebensächliche Rolle zu. Neuere amerikanische und englische Forscher sind, wie erwähnt, der gegenteiligen Ansicht. Auf Grund unserer Erfahrungen kann ich mich weder der einen noch der anderen Meinung unbedingt anschließen, denn wir fanden die Streptokokken im kariösen Dentin auch in den tiefen Stellen häufiger als die grampositiven Stäbchen und etwa doppelt so häufig als den stärksten Säurebildner unter ihnen, den Bac. acidophilus. Beide waren gewöhnlich miteinander vorhanden, unter den 18 Zähnen vermißten wir die grampositiven, nicht sporenbildenden Stäbchen fünfmal, die Streptokokken dreimal. Kligler fand, daß in Laktosebrühe die gebildete Säure stieg, wenn er einen schwach säurebildenden Acidophilus zusammen mit anderen Bakterien (mit Streptokokken prüfte er nicht) eingesät hatte. Hilgers gibt die Möglichkeit zu, daß die säureerregende Tätigkeit des Streptococcus lacticus in Milch durch den Bac. acidophilus ergänzt wird.

Von einer stäbchenartigen Variation des Str. lacticus, die Hilgers annimmt, habe ich nie etwas beobachten können. Eine etwas längliche und zugespitzte Form kommt beim Milchsäurestreptokokkus in ähnlicher

---

1) Noch einige andere Versehen hinsichtlich früherer Veröffentlichungen finden sich in der Abhandlung von Hilgers:

Sieberth hat nicht nach den Erregern der Zahnkaries, sondern nach denen der Pulpitis geforscht und 134 Pulpen untersucht, schließlich säte er Bohrstaub aus 16 kariösen Zähnen aus, um die Eintrittspforten der von ihm dann auch in den tieferen Schichten kariösen Dentins nachgewiesenen Streptokokken zu erkennen und damit die Ansicht von der Entstehung der Pulpainfektion auf dem Wege der Blutbahn zu widerlegen.

Dellevie hat nicht einen Bacillus dentinalis als eine bis dahin unbekannte Spezies der pathogenen Mundpilze nachgewiesen, sondern einen für Mäuse, Kaninchen und Meerschweinchen pathogenen Streptokokkus. Der Name Bacillus dentinalis findet sich in der Dissertation von Dellevie nicht.

Weise vor, wie sie der Pneumokokkus zeigt, aber noch niemand hat deshalb von einer stäbchenartigen Variation des Diplococcus lanceolatus gesprochen.

Die Streptokokken, die wir aus kariösem Dentin gezüchtet haben, waren kurz- oder mittellang-, selten langkettig. Die Merkmale, die uns bei den doch ziemlich beschränkten Möglichkeiten für die Unterscheidung unter den Streptokokken zur Verfügung stehen, sind vielfach zu unsicher, um bestimmte Arten abgrenzen zu können, immerhin gelang es bei einzelnen. So finden sich in der Aussaat von Zungenbelag auf Agarplatten recht häufig kleine, bei schwacher Vergrößerung rundliche, undurchsichtige Ansiedelungen, die sich beim Abimpfen mit der Platinnadel verschieben lassen. Da sie wie Steinchen aussehen, die zwischen anderen Ansiedelungen einzeln oder in Haufen verstreut liegen, habe ich ihnen den Namen Streptococcus lapillus gegeben. Eine Abbildung findet sich in meiner Veröffentlichung in der Zeitschr. f. Hyg. Mit dem Strept. lactis hat er nichts zu tun, er verhält sich auch anders in Lackmusmilch, bringt sie zwar zur Gerinnung, macht sie aber erst rot, später unten teilweise weiß, schließlich im ganzen rot. Diesem Str. lapillus sind wir, oft zusammen mit anderen Mundstreptokokken, in 12 von 18 Bohrstaubproben begegnet.

Den Strept. lactis konnten wir im kariösen Dentin nie finden. Dem gegenüber schreibt Hilgers: „Heim grenzt den Strept. lactis durch Verwendung von Lackmusmilch von anderen Streptokokkenarten ab, doch kann es nach den Untersuchungen Kruses und seiner Schüler als erwiesen gelten, daß der Streptococcus lacticus (Kruse) als der eigentliche Erreger der Zahnkaries betrachtet werden muß . . .“. Demgemäß meint er, daß wir in dem von Goadby in den tiefen Schichten des kariösen Zahns gefundenen Streptococcus brevis den Strept. lacticus zu sehen haben, und über die Befunde von Kantorowicz urteilt er: „K. hat noch verschiedene Streptokokkenarten beschrieben, die zwanglos als Varietäten des Strept. lacticus gedeutet werden können.“ K. hat zwei Streptokokkenarten, bezeichnet als a mit Variante a_1 und als b mit Variante b_1, aufgeführt; die Beschreibung des Strept. a paßt auf den Strept. lapillus Heim, aber nicht auf den Strept. lactis. Wenn auch seine Streptokokken, wie Kantorowicz mitteilt, die Milch nach 48 Std. zur Gerinnung brachten, so ist dies unserer Erfahrung zufolge noch kein Beweis dafür, daß es sich um Strept. lactis oder eine Varietät gehandelt hat. Darauf weist übrigens K. selbst hin. Daß der Strept. lapillus von dem Strept. lactis verschieden ist, ergibt sich außer aus dem Aussehen seiner Ansiedelungen auf der Agarplatte aus seinem andersartigen Verhalten in der Lackmusmilch. In einem der Schlußsätze meiner Arbeit „Milchsäure- und andere Streptokokken“ habe ich ausdrücklich geschrieben: „Ehe ein irgendwo gefundener Stamm als Str. lactis angesprochen wird, muß er mit einer aus gesäuerter Milch gezüchteten Reinkultur verglichen werden, namentlich hinsichtlich seines Verhaltens in Lackmusmilch. Unter Umständen ist der Vergleich mit einem wenig oder nicht säurebildenden Stamm von Str. lactis erforderlich.“ Bei dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse hätte Hilgers diese Bedingungen erfüllen müssen, um seine Aussprüche zu beweisen. Das hat er nicht getan. Mit Behauptungen, die im Tone der Unfehlbarkeit vorgetragen werden,

kann man sich über diese Forderung nicht hinwegsetzen, und auf die Worte seines Lehrers darf man nur schwören, wenn sie richtig sind.

Die „erwünschte Vereinfachung der Nomenklatur", die Hilgers „im Gegensatz zu dem Bestreben, die zahlreichen Varietäten der langen Milchsäurebazillen zum Range von Arten zu erheben", herbeizuführen sucht, muß die Verwirrung vermehren, die sich gerade in der Frage nach den im Munde und in erkrankten Zähnen gefundenen Keimen breit gemacht hat. Ich will an dieser Stelle auf die irrigen Benennungen, wie Cladothrix und Leptothrix, die sich namentlich im amerikanischen Schrifttum finden, nicht eingehen, sondern hier nur die Streptokokken und die nicht sporenbildenden gramnegativen Stäbchen im Auge behalten, die Hilgers als Varietäten von nur zwei Arten, nämlich des Strept. lacticus und des Bac. lacticus ansehen will. Ist man dazu noch der Meinung, daß die Streptokokken Stäbchenform annehmen können, so kann man schließlich wieder zu der überwundenen Ansicht gelangen, daß bei den Bakterien alle möglichen Übergänge stattfinden. Einen solchen Standpunkt finden wir sogar bei Noguchi, von dem Hadley folgendes berichtet: „Noguchi (1910) weist in einer Arbeit über den Bac. bifidus auf die Ausdehnung der Variation hin, die man bei dieser Form durch Abänderung der Züchtungsverfahren erzielen kann. Er glaubt, daß Bac. bifidus bloß die halb anaerobe Stufe von einem sporenbildenden Aerobier ist, der zur heubazillenähnlichen Gruppe (subtiloid group) gehört und vielleicht in Verbindung mit Bac. mesentericus (fuscus) zu bringen ist".

Weiter kann man das Durcheinander nicht mehr treiben! Solche Verirrungen können sich einstellen, wenn man oberflächlich von einer vorgefaßten Meinung aus ohne genügende persönliche Untersuchung über Dinge entscheidet, die nur durch mühevolle und zeitraubende Kleinarbeit unter ständiger strenger Nachprüfung zu klären sind. Eben bei den in Rede stehenden Untersuchungen kann nur eine einwandfreie Handhabung der Reinzüchtung und eine bis ins einzelne gehende genaue Vergleichung der gefundenen Kleinwesen zum Ziele führen. Von vorneherein die ähnlich erscheinenden zusammenzuwerfen, ist freilich leichter als Dutzende einzelne für sich zu untersuchen und danach sorgfältig abzuwägen, inwieweit sie miteinander übereinstimmen oder nicht.

Medizinisch bakteriologische Arbeiten gehören schon darum in die Hand des Fachmannes, weil der behandelnde Arzt, wenn er sich nicht jahrelang mit diesem Gebiete beschäftigt und über ein entsprechendes Laboratorium verfügt, kaum die Zeit finden wird, die Untersuchungen selbst lückenlos anzustellen oder die Arbeiten damit betrauter Hilfskräfte fortlaufend nachzuprüfen. Der medizinische Fachmann für Bakteriologie an unseren Hochschulen ist der Hygieniker, und gerade die deutschen Bakteriologen müssen es sich angelegen sein lassen, die von unserm Meister Robert Koch eingeführten Methoden und Forschungen in seinem Sinne weiterzuführen und auszubauen und die Grundsätze auf die jüngeren Zeitgenossen durch Beispiel und Lehre zu übertragen.

Schriftennachweis.

Dellevie, Hugo, Über die Bedeutung der Antisepsis im Munde. Dissertation Berlin 1891.

Goadby, Kennet W., Micro-Organisms in Dental Caries, Dental Cosmos, Bd. 42, S. 117 bis 216, März 1900.

Hadley, Philip, The Bacteriology of Dental Caries. A Résumé. Dental Cosmos, Bd. 66, S. 707 bis 725, Juli 1924.

Hartzell and Henrici, Journ. Nat. Dent. Assn., Bd. 4, S. 477, 1917. (Aufgeführt nach den Angaben von Hadley.)

Heim, Ludwig, Milchsäure- und andere Streptokokken, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 101, S. 104 bis 118. 1923.

Heim, Ludwig, Bakterien und Zahnkaries, Kritische Betrachtung zu dem gleichnamigen Abschnitt in der zusammenfassenden Übersicht von Philip Hadley auf Grund eigener Erfahrungen. Sitzungsberichte der physikalisch-medizinischen Sozietät in Erlangen, Band 54/55 (1922/23), S. 121—139. 1924.

Heim, Ludwig, Aussprache zu Vortrag 27—29 der 10. Tagung der Deutschen Vereinigung für Mikrobiologie in Göttingen. Zentralblatt für Bakteriologie, Orig.-Bd. 93, S. 252*f., 1924.

Hilgers, W. E., Archiv f. Hygiene, Bd. 94, S. 189 bis 197, 1924.

Howe and Hatch, Dental Cosmos, Bd. 59, S. 961, 1917. (Aufgeführt nach den Angaben von Hadley.)

James, Mac Intosh and Lazarus-Barlow, Brit. Dent. Journ., Bd. 43, S. 728, 1922. (Aufgeführt nach den Angaben von Hadley.)

Kantorowicz, Alfred, Bakteriologische und histologische Studien über die Caries des Dentins. Deutsche Zahnheilkunde in Vorträgen, Heft 21, 1911.

Kligler, Jour. Allied Dent. Soc., Bd. 10, S. 141, 182 und 445, 1915. (Aufgeführt nach den Angaben von Hadley.)

Kruse, Walther, Zentralbl. f. Bakteriologie, Abt. I, Orig., Bd. 34, S. 737, 1903.

Kruse, Walther, Allgemeine Mikrobiologie, § 97, S. 285. F. C. W. Vogel, Leipzig 1910.

Rodriguez, Military Dent. Jour., Bd. 5, S. 199, 1922. (Aufgeführt nach den Angaben von Hadley.)

Sieberth, Otto, Die Mikroorganismen der kranken Zahnpulpa. Dissertation Erlangen 1900.

Experimentelles über Sauerstoff- und Kohlensäuregrenzwerte in der Atmungsluft.

Von

A. Grögli.

(Aus dem Hygiene-Institut der Universität Zürich. Direktor: Prof. Dr. W. Silberschmidt.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 25. Oktober 1924.)

Seit der Einführung der chemischen Luftuntersuchung ist die Bedeutung der Sauerstoffs und der Kohlensäure der Luft im Vordergrund des Interesses gewesen, sowohl bei Physiologen, als bei Hygienikern. Nachdem 1870 Ransom auf die Anwesenheit minimaler giftiger organischer Substanzen in der Ausatmungsluft gesunder Menschen und Tiere hingewiesen hatte und 1887 Brown-Séquard und d'Arsonval[1]) auf Grund ihrer Untersuchungen ein sehr heftig wirkendes Gift, das Anthropotoxin, angegeben hatten, wurden von verschiedenen Seiten Versuche über die Giftigkeit der „verbrauchten" Luft angestellt. Beu[2]) hat unter Uffelmann Versuche ausgeführt, welche wie diejenigen von K. B. Lehmann und Jessen, Merkel u. a. die Hypothese des Anthropotoxins nicht stützten. Er macht schon auf andere Momente, wie hohe Temperatur, hoher Feuchtigkeitsgehalt, fehlende Luftbewegung und gestörte Wärmeströmung als Ursache von plötzlichen Ohnmachtsanfällen in überfüllten Räumen aufmerksam. Rauer[3]) widerspricht auf Grund seiner Untersuchungen der Angabe, daß in der Exspirationsluft neben Kohlensäure andere gasförmige, toxisch wirkende Gifte von Menschen und Tieren ausgeschieden werden.

Unter den neueren Arbeiten sind es namentlich die grundlegenden Untersuchungen von Flügge[4]) und seinen Mitarbeitern, welche auf die physikalischen Momente bei den Erscheinungen der Wärmestauung hinweisen. Zahlreiche an gesunden und kranken Menschen angestellte Versuche haben ergeben, daß unter gewöhnlichen Verhältnissen geringe Änderungen in der chemischen Luftbeschaffenheit keine nachteilige Wir-

1) Comptes rendus, Bd. 106, 1888, S. 106.
2) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 14, 1893, S. 64.
3) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 15, 1893, S. 57.
4) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 49, 1905, S. 363.

kung auf die Gesundheit der Bewohner ausüben. Diese Angaben haben unsere Ansichten über die Bedeutung der Kohlensäure in der Wohnungsluft erschüttert und wir wissen, daß die von v. Pettenkofer vorgeschlagenen Prüfungsverfahren auf Kohlensäure zwar ihren Wert als orientierende Methode beibehalten, daß es hingegen nicht mehr statthaft ist, eine Luft, die mehr als 1‰ Kohlensäure enthält, als ungesund zu bezeichnen.

Es ist bekannt, daß der Mensch und das Versuchstier größere Mengen Kohlensäure ertragen. Paul und Erklentz[1]) geben an, daß bei Einhaltung niedriger Temperaturen selbst empfindliche Personen einen Kohlensäuregehalt von 15 bis 16‰ ertragen. Bei einer Konzentration von 4 bis 5% tritt eine erregende Wirkung auf das Atemzentrum ein, die zu einer Vertiefung der Atemzüge führt. Emmerich[2]) hat schon früher beim Menschen bei einem Gehalt von mehr als 8% Kohlensäure starke Dyspnoe, Rötung des Gesichtes, Kopfschmerz beobachtet. K. B. Lehmann[3]), der sich eingehend mit dem Problem befaßt hat, kommt auch zum Schluß, daß wir bis dahin keine unanfechtbaren Beweise für die Gesundheitsschädlichkeit kleiner und mittlerer Kohlensäuremengen von 3 bis 7‰ besitzen. In einem Gärkeller mit einem Kohlensäuregehalt von 11,6 bis 14,7‰ haben zwei junge kräftige Männer zwei bis vier Minuten ausgehalten ohne andere Nachwirkungen als etwas Kopfschmerzen und Benommenheit, Folgen, von denen sie sich im Verlaufe einer Stunde gänzlich erholten. Gestützt auf diese Versuche erbringt Lehmann den Nachweis, daß gesunde Arbeiter 1 bis 2½% Kohlensäure jahrelang einatmen können, ohne daß Kumulativwirkung beobachtet wurde und daß akute Vergiftungen, die bei Dosen von 6 bis 12% eintreten, keine bleibenden Nachteile hinterlassen. Der Verfasser macht ausdrücklich darauf aufmerksam, daß für solche Betriebe erfahrungsgemäß nur gesunde und kräftige Angestellte Verwendung finden dürfen, schwächliche, besonders Lungen- und Herzkranke auszuschalten seien.

Neben diesen Versuchen über die dem Leben erträgliche Kohlensäuremenge in der Atmungsluft sind diejenigen zu erwähnen, welche über die erforderliche Minimalmenge Sauerstoff Aufschluß geben. In Tierversuchen von Friedländer und Herter[4]) trat die Dyspnoe erst bei einem Sauerstoffgehalt von 7% auf. De Terray hat bei 10,5% Sauerstoff der Inspirationsluft an Hunden und Kaninchen keine auffallenden Erscheinungen registrieren können. R. Frumina[5]) konnte keine erkennbaren Beschwerden bei Kaninchen feststellen, die ¾ bis 1 Std. in einer Atmosphäre mit nur 4,7% Sauerstoff untergebracht waren. Die beschwerliche Atmung begann nach W. Müller[6]) bei 5 bis 7%, während Friedländer und Herter die untere Sauerstoffgrenze sogar bei 2,1 bis 3,8% fanden. Besonders

1) Zeitschr. f. Hyg., Bd. 49, 1905.
2) Zeitschr. f. Bauwesen 1880.
3) Archiv f. Hyg., Bd. 34, S. 315.
4) Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 3, 1879, S. 19.
5) Zitiert nach Lode, „Atmosphäre“, Handb. d. Hyg. von Rubner, Gruber und Ficker, Bd. 1.
6) Liebigs Annalen, Bd. 108, S. 257.

wertvoll sind die Beobachtungen von A. Löwy, J. Löwy und Zuntz[1]), nach welchen die Sauerstoffspannung in der Alveolarluft nicht weit unter 35 mm Hg herabgesetzt werden darf, ohne das Leben zu gefährden, entsprechend einem Sauerstoffgehalt in den Alveolen von 4½% im Meeresniveau. Aus Beobachtungen in Bergwerken wissen wir, daß der Sauerstoffgehalt namentlich infolge von Sprengungen mitunter sehr stark sinkt, in einem von Polek beschriebenen Falle bis 4,88%.

Vor einigen Jahren hat Wehrli[2]) Versuche in einer Schwitzstube oberhalb eines Backofens angestellt und gefunden, daß die Gefahr der Kohlensäurevergiftung in warmer, feuchter Luft größer ist, als bei gewöhnlicher Temperatur. In den erwähnten Versuchen wurden keine genaueren quantitativen Luftbestimmungen ausgeführt. Da die Frage namentlich in gewerbehygienischer Beziehung von großer Bedeutung ist, habe ich auf Anregung von Herrn Prof. Silberschmidt diese Versuche wieder aufgenommen.

In der vorliegenden Arbeit wurde durch Tierversuche die maximal zulässige Kohlensäuremenge der Luft einerseits und die minimale, erforderliche Sauerstoffmenge anderseits geprüft. Die Versuche wurden unter verschiedenen Temperatur- und Feuchtigkeitsverhältnissen ausgeführt. In Ergänzung zu diesen ersten Untersuchungen wurden durch Kohlensäureabsorption einerseits und durch Zuführung von Kohlensäure und von Sauerstoff anderseits die Bedingungen nach verschiedenen Richtungen geändert.

Versuchsanordnung. Die Versuche wurden in einem Glaskasten von 73 cm Seitenlänge ausgeführt, der sich durch eine Eisenblechtüre verschließen ließ. Die Abdichtung der Türe erreichten wir durch Plastilin; sie war im allgemeinen gut. Im Kasten wurden die Versuchstiere in mittlerer Höhe in Gitterkäfigen auf einer Blechunterlage aufgestellt. Ein elektrisch betriebener Ventilator diente zur Durchmischung vor der Gasbestimmung, ein Koppsches Haarhygrometer und ein Thermometer zur Bestimmung der Luftfeuchtigkeit und der Lufttemperatur im Glaskasten.

In Vorversuchen wurde der Kasten auf Dichtigkeit geprüft, wobei sich herausstellte, daß bei Temperaturgleichheit außen und innen der Verlust an Kohlensäure höchstens 0,2% innerhalb 24 Std. betrug, eine Fehlerquelle, die vernachlässigt werden durfte. Zu Beginn und während des Versuches, täglich durchschnittlich dreimal, wurde nach vorheriger Luftdurchmischung eine genaue quantitative Untersuchung auf Kohlensäure und Sauerstoff ausgeführt. Dank der freundlichen Unterstützung und Beratung durch Herrn Prof. Treadwell, Direktor des chem.-anal. Institutes der eidgen. techn. Hochschule, war es möglich, die Untersuchungen genau und in kurzer Zeit auszuführen. Zur Bestimmung verwandten wir eine 100 ccm fassende Meßpipette sowie eine Hempelpipette mit 40proz. Kalilauge für die Kohlensäurebestimmung oder mit gelbem Phosphor für die quantitativen Untersuchungen auf Sauerstoff. Die Messungen

1) Archiv f. Hyg., Bd. 66, 1897, S. 489.
2) Inaug. Diss. 1917, Zürich.

wurden nach Angaben von Hempel über Sauerstoffbestimmungen[1]) ausgeführt. Um etwaige Fehlerquellen, Ausdehnung der Gase bei verschiedenen Temperaturen zu vermeiden, wurden die quantitativen Bestimmungen stets im gleichen Laboratoriumsraume bei Zimmertemperatur vorgenommen. Nach der Gasentnahme bei den später zu besprechenden Kälte- und Wärmeversuchen wurde deshalb die mit dem Gasgemisch gefüllte Pipette stets während 10 Min. im betreffenden Raume zum Zwecke des Temperaturausgleiches stehen gelassen.

Zu den Versuchen dienten je zwei Meerschweinchen, Ratten und Mäuse, ein älteres, schwereres und ein junges leichteres Tier. Das durchschnittliche Gewicht betrug beim großen Meerschweinchen 450 bis 600 g, beim kleinen 200 bis 250 g; bei der großen Ratte 180 bis 250 g, bei der kleinen 70 bis 120 g. Bei den Mäusen wurde das Gewicht nicht genau bestimmt.

In jeden Käfig kam reichliche Nahrung an gelben Rüben zum Ausgleich des Wasserbedarfes. Die Meerschweinchen erhielten daneben Heu, die Ratten und Mäuse Körner.

Die Tiere wurden im abgedichteten Kasten aufbewahrt und fortlaufend beobachtet. Im allgemeinen wurde der Versuch erst unterbrochen, wenn eine Anzahl Tiere gestorben waren. Die Gasuntersuchung erfolgte mindestens dreimal in 24 Std., manchmal noch häufiger. In der ersten Versuchsreihe wurde der Kasten bei Zimmertemperatur aufgestellt. Um den Einfluß der Luftfeuchtigkeit zu prüfen, wurden neben den gewöhnlichen Versuchen parallele vorgenommen unter sonst gleichen Bedingungen, indem durch Aufstellen von großen Schalen mit konz. Schwefelsäure am Boden des Glaskastens ein Teil des Wasserdampfes absorbiert wurde.

Neben den Versuchen bei Zimmertemperatur wurden unter denselben Verhältnissen Versuche bei höherer und niedrigerer Temperatur angesetzt. Es wurde der Kasten im Brutraum bei 30 bis 31° aufgestellt; bald beobachteten wir, daß Unterschiede erst bei einer etwas höheren Temperatur von 32 bis 34° auftraten, weshalb die Wärmeversuche doppelt ausgeführt wurden.

Die Versuche bei niedriger Temperatur wurden während des Winters in einem Stalle mit einer durchschnittlichen Temperatur von 3 bis 5° ausgeführt. Im betreffenden Raum befanden sich noch eine größere Anzahl Versuchstiere unter gleichen Versuchsbedingungen. Von diesen Kontrolltieren ist während der Versuchszeit kein einziges spontan an Erkältung gestorben. In der beiliegenden Tabelle I sind die Resultate der diesbezüglichen Untersuchungen zusammengestellt.

In einer zweiten Versuchsreihe (Tabelle II) wurden Schalen mit 40proz. Kalilauge im Kasten aufgestellt zur Absorption der gebildeten Kohlensäure. In diesen Versuchen, die auch unter verschiedenen Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen vorgenommen wurden, sollte vor allem geprüft werden, welcher minimale Sauerstoffgehalt zum Leben genügt bei einer niedrigen Kohlensäurekonzentration.

1) Zeitschr. f. anal. Chemie, Bd 20, 1881, S. 499.

Tabelle 1.

I. Versuchsreihe im abgedichteten Kasten.

Nr.	Temperatur °C	Feuchtigkeit %	CO_2% Schluß	O_2% Schluß	Versuchsdauer in Stunden	
1	16—19	100	15,9	4,0	70	V. VI. 57. IV. 60. II. III. 69. I.
2	16—19	100	15,0	· 5,2	48	I. 47. IV. 48. II. III. V. VI.
3	16—19	50—60	15,0	5,1	45	I. II. V. VI. 45. III. IV.
4	18—21	60—70	14,6	5,0	51	V. 48. III. 50. II. 51. I. IV. VI.
5	30	100	15,3	5,0	66	III. 39. VI. 42. I. IV. V. 66. II.
6	30	100	15,2	5,2	46	VI. 30. I. II. III IV. V. 46.
7	30—30,5	40—50	14,8	5,2	38	VI. 25—35. V. 38. I. II. III. IV.
8	30—31	27—30	14,7	5,0	73	V. VI. 16. III. 49. IV. 53. I. II.
9	3—5	100	12,2	7,3	30	IV. V. VI. 15—23. III. 27. II. 30. I.
10	3—5	100	11,8	8,0	24	I. II. III. IV. V. VI. 12—24½.
11	3—4	53—60	12,4	7,5	25	V. VI. 10—19. IV. 19. III. 23. I. II.
12	3—4	48—55	12,5	7,1	26	III. IV. V. VI. 10—23. I. II. 26.
13	32—32,5	100	12,6	7,0	44	III. 10—20. IV. 20. I. V. VI. 32—44. II.
14	32—32,5	100	12,1	7,2	41	I. III. IV. V. VI. 32—41, II.
15	32—33	30—35	12,7	7,1	46	III. V. VI. 32—40. IV. 46. I. II.

Abkürzungen für alle Tabellen. I = großes Meerschweinchen, II = kleines Meerschweinchen, III = große Ratte, IV = kleine Ratte, V, VI = Maus. Die arabische Zahl neben der römischen bedeutet, wieviel Stunden nach Beginn des Versuches das Tier zugrunde ging. Wo eine arabische Zahl fehlt, ist das Tier am Leben geblieben.

*) Neben der römischen Zahl bedeutet den Tod, einige Zeit nach Herausnahme des Tiers aus dem Versuchskasten.

Der Einfluß einer erhöhten Kohlensäurekonzentration wurde in einer weiteren dritten Versuchsreihe (Tabelle III) in der Weise festgestellt, daß zu Beginn des Versuches aus einer Kohlensäurebombe Gas in einer Menge von 6 bis 17% eingeleitet wurde. Wir wünschten zu untersuchen, welche Kohlensäuremengen ertragen werden, wenn der Sauerstoffgehalt nicht parallel abnimmt.

Zur Ergänzung dieser Untersuchungen diente eine letzte vierte Versuchsreihe (Tabelle IV). Hier wurde gleichzeitig sowohl der Sauerstoff als der Kohlensäuregehalt von Anfang an erhöht, indem aus Gasbomben die betreffenden Gase eingeleitet wurden. Es wurde besonders darauf geachtet, daß die Kohlensäuremengen nicht zu hoch seien, damit die Tiere nicht zu rasch an einer akuten Vergiftung zugrunde gingen.

I. Versuchsreihe.

Versuche im abgedichteten Kasten.

In dieser Versuchsreihe handelt es sich darum, festzustellen, wie lange unsere Versuchstiere im abgedichteten Kasten am Leben bleiben. Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur, 16 bis 21°, bei 30 bis 31°, bei 32 bis 33° und bei 3 bis 5° C vorgenommen. Es wurden in der Regel je zwei Versuche ausgeführt, der eine ohne, der andere unter gleichzeitiger Absorption des gebildeten Wasserdampfes mittels konz. Schwefelsäure.

Tabelle 2.

II. Versuchsreihe. Absorption von Kohlensäure.

Nr.	Temperatur °C	Feuchtigkeit %	CO_2% Schluß	O_2% Schluß	Versuchsdauer in Stunden	
1	18—22	100	3,9	3,1	62	V. 52. II. 55—62. I. III. IV. VI.
2	15,5—17	100	3,1	3,1	58	I. 32—41. II. 44. III. 45. IV. V. VI.
3	18—22	55—60	5,6	3,4	79	IV. 22. III. 79. I. II. V. VI.
4	20—22	48	0,4	3,4	83	V. VI. 55. I. II. III. IV.
5	30	100	3,2	5,2	45	III. IV. V. VI. 45. I. II.
6	30	100	1,5	5,8	43	V. 35—42. I. III. IV. 42. II. VI.
7	30—31	40—43	4,6	4,9	75	V. VI. 60—66. III. 73. IV. 75. I. II.
8	30—31	68—69	4,4	5,1	46	IV. 27. I. III. V. VI. 35—46. II.
9	3—4	100	0,6	6,5	35	V. VI. 31. I. II. IV. 35. III.
10	2—3	100	2,8	6,1	33	V. VI. 28. II. III. IV. 33. I.
11	3—5	65—70	5,3	6,0	35	IV. 12—24. V. VI. 25. III. 31. II. 35. I.
12	2—5	62—68	5,3	6,0	30	III. IV. V. VI. 30. I. II.
13	32—32,5	100	0,7	7,4	47	I. III. IV. 25—36. II. V. VI.
14	33—34	34—45	0,6	7,8	60	III. IV. 10—20. I. 30. II. V. VI.

a) Versuche bei Zimmertemperatur 17 bis 21°. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß unter den angegebenen Versuchsbedingungen Tiere bis zu 45 Std. im verschlossenen Glaskasten am Leben blieben. Die ersten Tiere starben nach 45, 47 und sogar 57 Std. bei einem Kohlensäuregehalt von 14,5 bis 15% und entsprechender Sauerstoffverminderung. Am Schlusse des Versuches waren noch zwei bis vier Tiere am Leben, bei 4 bis 5,2% Sauerstoff und 14,5 bis 15,9% Kohlensäure.

b) Versuche bei einer Temperatur von 30 bis 31°. Ein wesentlicher Unterschied im Verhalten der Tiere gegenüber den Versuchen bei Zimmertemperatur wurde nicht beobachtet. Die ersten Tiere starben etwas früher bei ca. 14% Kohlensäure und 6% Sauerstoff im Verlaufe von 16 bis 39 Std. Es lebten nach Ablauf von 38 bis 66 Std. noch bis zu fünf Tiere. In den Versuchen, bei denen die Tiere bis gegen 70 Std. am Leben blieben, war die Abdichtung keine vollständige, was daraus hervorgeht, daß der Kohlensäuregehalt nicht entsprechend der Versuchsdauer zunahm.

c) Versuche bei einer Temperatur von 3 bis 5°. Die Betrachtung der Tabelle I ergibt einen ganz auffallenden Unterschied. In diesen Versuchen war die Versuchsdauer viel kürzer und die Zahl der gestorbenen Tiere im allgemeinen größer. Daraus geht hervor, daß die von uns beobachteten Tiere bei niedriger Temperatur gegenüber Kohlensäurezu- und Sauerstoffabnahme viel empfindlicher sind, als bei Zimmertemperatur. Die schädliche Grenze, bei der die ersten Tiere starben, liegt bei einem Kohlensäuregehalt von 9 bis 10% und bei 10—11% Sauerstoff. Die Versuche wurden nach 24 bis 30 Std. abgebrochen, wobei in zwei Versuchen sämtliche Tiere gestorben waren, in den beiden anderen bei 7,3 und 7,5% Sauerstoff und 12,2 bis 12,4% Kohlensaäure noch ein bis zwei Tiere am Leben blieben. Die im gleichen Raum bei derselben niedrigen Temperatur gehaltenen übrigen Versuchstiere sind wochenlang am Leben geblieben.

Tabelle 3.

III. Versuchsreihe. Einleitung von Kohlensäure.

Nr.	Temperatur °C.	Feuchtigkeit %	CO_2% Beginn	CO_2% Schluß	O_2% Beginn	O_2% Schluß	Versuchsdauer in Stunden	
1	14—18	95—98	16,0	22,7	17,8	12,8	35	I. II. 11. V. VI. 15—24. III*. IV.*
2	14—16,5	50	17,2	22,0	17,3	12,5	15	I. II. IV. V. VI. 10—15. III.
3	30—31	97-100	14,4	20,8	16,4	9,7	22	I. V. 15—22. II. 22. III. IV. VI.
4	30—31	97—98	16 1	21,5	15,9	10,2	34	I. II. 10—22. III. IV. VI.
5	27—29,5	39—50	16,7	21,4	16,1	10,4	50	I. 9. V. 40—50. II. III. IV. VI.
6	27—30	49—50	12,6	21,1	18,1	9,6	41	I. VI. 8—16. III. IV. V. 41. II.
7	2—5	100	9,8	14,9	18,0	11,6	26	II. 10. I. V. VI. 12—23. III. 26. IV.
8	4—5	100	8,7	13,7	18,0	10,9	27	III. 10—20. IV. VI. 24. II. V. 27. I.
9	3—5	45—55	6,2	15,6	19,8	9,1	24	II. IV. V. VI. 10—21. I. III.
10	3—4	40—50	8,7	15,1	18,3	9,4	24	III. V. VI. 10—15. I. II. IV. 24.
11	32—33,5	100	11,3	16,9	17,7	10,9	23	IV. 16. I. II. 21. III. VI. 23. V.
12	32—34	30—50	11,1	16,2	17,3	10,9	22	I. III. V. VI. 10—22. II. IV.

Tabelle 4.

IV. Versuchsreihe. Einleitung von Sauerstoff von Kohlensäure.

Nr.	Temperatur °C.	Feuchtigkeit %	CO_2% Beginn	CO_2% Schluß	O_2% Beginn	O_2% Schluß	Versuchsdauer in Stunden	
1	17—19	100	19,1	25,2	33,0	27,4	72	II. 9. I. 12—23. V. VI. 36—48. III. IV. 72.
2	15—17	40—50	16,5	24,0	35,0	28,0	51	I. II. 13. V. VI. 30—37. IV. 51. III.*
3	29—31	100	13,7	27,6	38,6	23,4	70	I. II. 15—22. IV. 60—70. III.* V. VI.
4	29,5—30,5	100	15,3	28,0	39,0	19,4	75	I. IV. 8—14. II. 50—61. III. V. VI.
5	30,5—31	30—38	17,7	27,4	33,3	23,3	63	I. 16. V. 35—42. VI. 49. III. IV. 55 bis 63. II.
6	3—4	100	13,3	22,4	38,7	27,0	45	I. 9. II. 12. V. VI. 36. III.* IV.
7	3—4	100	14,2	20,1	42,4	34,8	44	I. III. 10—19. II. 30. V. VI. 35—44. IV.
8	4—5	43—50	12,2	23,1	39,5	26,9	36	II. V. 12—24. VI. 30. I. 33. III. IV.
9	4—5	45—55	10,8	21,9	48,0	36,1	35	II. 6. III. 18. VI. 35. I.* IV, V.
10	32,5	100	15,0	21,9	36,0	26,3	47	II. 26. I. 40. IV. 41. III. V. VI.
11	32,5—34	34	16,2	22,1	33,8	26,7	50	II. 15—22. I. III. 30. IV. 37—49. V. VI.

*) Tiere nach Schluß des Versuches gestorben.

d) Versuche bei Temperaturen über 32°. Diese Versuche lassen sich mit denjenigen bei niedriger Temperatur vergleichen, wenn auch die Lebensdauer im allgemeinen eine längere war. Auch hier konnten wir feststellen, daß, sobald die Außentemperatur auf 32° stehen bleibt, die Wiederstandsfähigkeit der Tiere gegenüber größeren Kohlensäure- und kleineren Sauerstoffmengen sehr rasch abnimmt. Ein Tier ging schon innerhalb 20 Std., die meisten zwischen 32 und 44 Std. zugrunde, bei einem Kohlensäuregehalt von 9% und einem Sauerstoffgehalt von 11%. Die Kohlensäuremengen betrugen am Schlusse der Versuche 12,1 bis 12,7%, die entsprechende Sauerstoffkonzentration 7 bis 7,2%.

Verhalten der Tiere.

Die Tiere blieben während der ganzen Zeit unter Kontrolle. In ihrem Verhalten konnten wir in den Versuchen bei Zimmertemperatur und bis zu 31° keinen wesentlichen Unterschied feststellen. Sobald der Kohlensäuregehalt auf 4 bis 5% steigt, ist eine deutliche Zunahme der Atemfrequenz zu beobachten, so daß die Atemzüge beim großen Meerschweinchen von 90 auf 105, bei den Mäusen von 180 auf 200 anstiegen. Im übrigen aber blieben die Tiere vollständig ruhig, fraßen weiter. Die akustische Reaktionsfähigkeit (Klopfen am Glaskasten) blieb normal.

Bei einem Gehalt von etwa 10% Kohlensäure und Sauerstoff wurden die Atemzüge tiefer, die Tiere etwas unruhig, die Reaktion auf akustische Reize entweder gesteigert oder leicht herabgesetzt.

Bei einer weiteren Steigerung der Kohlensäuremenge auf 13 bis 14% und Abnahme des Sauerstoffgehaltes auf ungefähr 7% wurde eine allmähliche Verminderung der Atemfrequenz beobachtet. Gleichzeitig waren die Atemzüge krampfhaft, stoßartig, unregelmäßig. Die Tiere lagen kraftlos auf der Seite oder sie bewegten sich langsam, der Gang war schwankend. Das ganze Verhalten entspricht demjenigen einer tiefen Narkose, wobei schwere Atmung und Dyspnoe bis gegen Ende anhalten. Häufig fällt dabei die Zahl der Atemzüge unter 30 in der Minute. Hie und da beobachteten wir einen Erregungszustand mit Konvulsionen und Krämpfen. In der Agone ließen die Tiere Stuhl und Urin unter sich, fraßen manchmal Kot.

In den Versuchen bei Temperaturen von 3 bis 5° und über 32° war das Verhalten der Tiere ähnlich, die Allgemeinerscheinungen traten früher ein.

Wie aus allen diesen Versuchen hervorgeht, konnten wir einen Unterschied bei höherem oder bei geringerem Feuchtigkeitsgehalt der Luft nicht beobachten. Die von uns gewählten Versuchstiere verhielten sich ganz gleich bei einer geringen relativen Feuchtigkeit von 40 bis 60% wie in einer mit Wasserdampf gesättigten Luft.

Sektionsbefunde. Bei allen Tieren fanden sich Blutungen im Unterhautzellgewebe, besonders in der Axillar- und Inguinalgegend. Die Lungen waren stark hyperämisch gefleckt, in der Magenschleimhaut und im Dickdarm fanden sich häufig Blutpunkte. Das dunkle, flüssige Blut staute sich im venösen Kreislauf.

II. Versuchsreihe.

Absorption von Kohlensäure.

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie in der ersten Versuchsreihe; der einzige Unterschied bestand darin, daß einige mit 40proz. Kalilauge beschickte große Schalen auf dem Boden des Glaskastens aufgestellt wurden zur Absorption von Kohlensäure. Mit diesem einfachen Verfahren gelang es uns, einen Teil der Kohlensäure zu absorbieren, sodaß der Gehalt an Kohlensäure unter 4% blieb und nicht über 6% stieg. Der Zweck dieser Versuche war, festzustellen, bis zu welcher untersten Grenze des Sauerstoffgehaltes das Leben noch möglich ist, wenn die Kohlensäuremenge nicht zu stark zunimmt.

a) Versuche bei Zimmertemperatur. 16 bis 22°. In diesen Versuchen ist es besonders auffallend, daß die meisten Versuchstiere längere Zeit, 2 bis 3 Tage lang, am Leben blieben in einer Atmosphäre, die weniger als 6% Sauerstoff enthält. Mit Ausnahme einer kleinen Ratte, die schon nach 22 Std. starb, sind die ersten Tiere nach 30 bis 50 Std. bei einem Sauerstoffgehalt von 4,8 bis 6% gestorben.

Eine ganze Anzahl von Tieren sind am Leben geblieben bei einem Sauerstoffgehalt von weniger als 3,5% (3,1 bis 3,4%), bei Kohlensäurewerten von 0,4 bis 5,6%. Die Parallelversuche ohne Absorption von Kohlensäure ergaben für den Sauerstoff Schlußwerte von 4 bis 5,2% bei einer Kohlensäuremenge von 14,6 bis 15,9%.

b) Versuche bei 30 bis 31°. Im Gegensatz zu den entsprechenden Versuchen bei Zimmertemperatur fällt hier auf, daß bei diesen Temperaturen die Widerstandsfähigkeit gegenüber geringen Sauerstoffmengen deutlich abnimmt. Wir haben nicht mehr wie in den vier ersten Versuchen Mengen von 3 bis 3,5%, sondern von 5 bis 5,6%. Die Zahl der überlebenden Tiere ist viel geringer, obschon die Versuchsdauer im allgemeinen eher kürzer war. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß eine starke Abnahme der Sauerstoffkonzentration mit steigender Temperatur schlechter ertragen wird. Vergleichen wir die Versuche 5 bis 8 mit denjenigen der ersten Reihe ohne Absorption von Kohlensäure, so fällt uns auf, daß der Unterschied ein sehr geringer ist. Die Tiere verhalten sich ziemlich gleich, ob die Kohlensäuremenge 14 bis 15 oder nur 1,5 bis 4,6% beträgt.

c) Versuche bei 2 bis 5°. Auch hier konnten wir feststellen, daß bei niedriger Temperatur größere Sauerstoffmengen erforderlich sind. Während im Versuch bei Zimmertemperatur die Tiere 2 bis 3 Tage und noch länger am Leben erhalten werden konnten mit einer Sauerstoffmenge von weniger als 4%, gingen bei 2 bis 5° die meisten Tiere innerhalb 1 bis 1½ Tagen zugrunde, wobei die Sauerstoffkonzentration 6 bis 6,5% betrug. Die ersten Tiere starben bei 6 bis 7,8% Sauerstoff innerhalb 20 bis 30 Std., während die Kohlensäure zwischen 0,5 und 5,3% variierte. Ein Vergleich zwischen den Versuchen 9 bis 12 der zweiten und der ersten Reihe, die unter ähnlichen Bedingungen unternommen wurden, ergibt immerhin, daß bei Absorption von Kohlensäure die Tiere mit 1% Sauerstoff weniger auskommen, als bei höherem Kohlensäuregehalt der Luft.

d) Versuche bei 32 bis 34°. Wie zu erwarten, sind auch hier die Verhältnisse ungünstig, obschon die gebildete Kohlensäure beinahe völlig absorbiert wurde. In diesen Versuchen scheinen größere individuelle Unterschiede vorzukommen, als bei den übrigen. Die Ratten sind früher zugrunde gegangen als die übrigen Tiere.

In dieser zweiten Versuchsreihe konnten wir also feststellen, daß bei Zimmertemperatur und bei einer Kohlensäuremenge, die nicht höher als 5,6% stieg, die Tiere längere Zeit, bis zu 83 Std., am Leben blieben bei einem Sauerstoffgehalt von unter 3,5%. Sobald der Versuch bei niedrigerer oder höherer Temperatur ausgeführt wird, ändert sich das Verhalten. Wir beobachteten, daß schon bei 30° Sauerstoffmengen von 5%, bei 2 bis 5° von 6 bis 6,8% und über 32° von 7 bis 7,8% nötig sind. Mit anderen Worten, die minimal tolerierte Sauerstoffmenge in einer kohlensäurearmen

Atmosphäre wird besser bei Zimmertemperatur als bei höherer oder bei tieferer Temperatur ertragen. Ob die Kohlensäuremenge 0,6, 1,5 oder 5,6% beträgt, scheint ohne großen Einfluß auf das Sauerstoffbedürfnis zu sein.

Bei den Versuchen in mit Wasserdampf gesättigter Luft oder bei einer Feuchtigkeit von 40 bis 60% war ein Unterschied im Verhalten der Tiere nicht nachweisbar.

Verhalten der Tiere.

Auffallend war in dieser ganzen Versuchsreihe, daß sich die Tiere viel ruhiger verhielten als in den Versuchen ohne Kohlensäureabsorption. Bei 6 bis 7% Sauerstoff und normaler Temperatur zeigen die Tiere leichte Frequenzsteigerung im Atmen; die Atmung ist aber völlig regelmäßig, die Reaktion auf Klopfen gut. Bei 4 bis 5% beobachteten wir eine Vertiefung der Atembewegung mit teilweise leichtem Nasenflügelatmen; die Atmungsfrequenz beim großen Meerschweinchen steigt von 90 auf 120 bis 130, bei den Mäusen von 180 bis 260; die Reaktion auf akustische Reize ist ziemlich heftig. Bei weiterer Abnahme des Sauerstoffes verliert sich allmählich die Reaktionsfähigkeit, während die Atemfrequenz bei allen Tieren gegen den Tod unter 50 Atemzüge sinkt.

Bei höherer oder niedrigerer Temperatur treten die erwähnten Erscheinungen zeitlich früher auf.

Die in der ersten Versuchsreihe beobachteten Krämpfe und Zuckungen wurden hier kaum bemerkt; diese Erscheinungen dürften daher wohl als Symptom der Kohlensäurevergiftung angesprochen werden.

Bei den Sektionen der Tiere dieser Serie fiel gegenüber der ersten das relative Fehlen von Blutungen im subkutanen Gewebe und den inneren Organen auf. Das Blut war auch hier immer dunkelrot und flüssig.

III. Versuchsreihe.

Einleitung von Kohlensäure.

Zu Beginn eines jeden Versuches wurde aus einer Kohlensäurebombe eine bestimmte Menge Gas eingeführt, so daß die Kohlensäuremenge 6 bis 16% betrug, bei einer Sauerstoffkonzentration von 16 bis 19%. Diese Versuchsreihe wurde unternommen, um das Verhalten der Tiere bei Steigerung der Kohlensäure und bei gleichzeitig relativ hohem Sauerstoffgehalt zu untersuchen.

a) Versuche bei Zimmertemperatur. 14 bis 18°. Die Kohlensäuremenge stieg während des Versuches von 16 bis 17 auf 22 bzw. 22,7%, der Sauerstoff sank dementsprechend von 17 auf 12,8 und 12,5%. Die Versuchsdauer betrug 35 und 15 Std.

Wenn wir die Resultate dieser Reihe mit den Resultaten der ersten vergleichen, so fällt uns vor allem auf, daß bei höherem Sauerstoffgehalt mehr Kohlensäure ertragen wird, mit anderen Worten, die zulässige Kohlensäuremenge ist abhängig vom Sauerstoffgehalt der Luft. Die Zahl der während der kurzen Versuchsdauer gestorbenen Tiere ist verhältnismäßig hoch. Erwähnenswert ist außerdem, daß die im Versuch Nr. 1 überlebenden Ratten 1 Std. nach Schluß des Versuches gestorben sind. Die ersten

Tiere starben nach 10 bis 15 Std. bei einem Kohlensäuregehalt von 21 bis 22% und 12 bis 14% Sauerstoff.

b) Versuche bei 27 bis 31°. Ein deutlicher Unterschied gegenüber den Versuchen bei Zimmertemperatur war hier nicht festzustellen. Die Versuche wurden etwas früher abgebrochen, um nicht zu viele Tiere zu opfern.

c) Versuche bei 2 bis 5°. Entsprechend den bisher gemachten Erfahrungen wurde von Anfang an weniger Kohlensäure eingeleitet. Auch hier zeigte es sich, daß entsprechend der höheren Sauerstoffkonzentration bei dieser niedrigen Temperatur etwas mehr Kohlensäure ertragen wurde; trotzdem war es deutlich sichtbar, daß die Empfindlichkeit gegenüber höheren Kohlensäurekonzentrationen bei diesen Temperaturen größer ist, als in den Versuchen bei Zimmertemperatur. In einer Atmosphäre von 13,7 bis 15,6% Kohlensäure und 9,1 bis 11,6% Sauerstoff überleben nach einer Versuchsdauer von 24 bis 27 Std. höchstens zwei Tiere.

d) Versuche bei 32 bis 34°. Wie in allen früheren Parallelversuchen finden wir wieder eine ausgesprochen verstärkte Empfindlichkeit bei diesen Temperaturgraden. In den Wärme- und in den Kälteversuchen bewirkt die relative Sauerstoffzunahme eine Vermehrung der noch zulässigen Kohlensäuremenge um 3 bis 4%. Aber auch hier verzeichnen wir nach Verlauf von 22 und 23 Std. eine hohe Sterblichkeit.

Verhalten der Tiere.

Gleich nach Beginn der Kohlensäureeinleitung verändert sich die vorher ruhige Atmung vollständig. Die Atembewegungen sind stoßartig, unregelmäßig. Ihre Frequenz hat sich bei den größeren Tieren auf 120 bis 150, bei den Mäusen bis 250 Atemzüge erhöht. Das übrige Verhalten entspricht demjenigen der Endstadien der ersten Versuchsreihe. Herrscht anfänglich starke Überempfindlichkeit auf akustische Reize, so hört die Reaktionsfähigkeit schon nach kurzer Zeit auf, mehren sich die Anzeichen einer ausgeprägten Narkose. Nach Verlauf von 5 bis 10 Std. nimmt bei den einen Tieren die Atemfrequenz fortwährend ab, während sie bei den anderen kurz vor dem Tode wieder auf normale Werte ansteigt, um hierauf unter die Norm, bei den größeren Tieren unter 40, bei den Mäusen sogar unter 30 und 20 Atemzüge zu sinken.

Die Sektionsbefunde stimmen mit jenen der ersten Versuchsreihe überein.

IV. Versuchsreihe.

Einleitung von Kohlensäure und von Sauerstoff.

In den früheren Versuchen wurde die Grenze der mit dem Leben verträglichen Kohlensäure bestimmt. Die vorliegende Reihe mit Vermehrung des Sauerstoffgehaltes der Luft bezweckt, festzustellen, ob bei einer Sauerstoffkonzentration der Luft, die höher ist als die normale, eine vermehrte Kohlensäuremenge ertragen wird oder ob die Grenze trotz vermehrtem Sauerstoff die nämliche bleibt. Zur Beantwortung dieser Frage wurde von Anfang an viel Sauerstoff eingeführt, so daß im Kasten 33 bis

48% vorhanden waren. Gleichzeitig wurde aber auch die Kohlensäuremenge künstlich auf 10 bis 19% erhöht.

a) Versuche bei Zimmertemperatur. 15 bis 19°. Die aufgeworfene Frage läßt sich durch diese Versuche klar beantworten. Die erträglichen Kohlensäuremengen, welche in der ersten Versuchsreihe infolge gleichzeitiger Sauerstoffabnahme sich zwischen 14 und 16% bewegten, steigen auf 24 und 25%. Besonders interessant ist in diesen Versuchen der Umstand, daß einige Tiere 2 bis 3 Tage lang in einer Atmosphäre leben können, die mehr als 20% Kohlensäure enthält. Im Versuch Nr. 2 starb das einzig überlebende Tier, die große Ratte, kurz nach Schluß des Versuches.

b) Versuche bei Temperaturen von 29 bis 31°. Auffallenderweise sind die Versuche bei diesen Temperaturen in bezug auf die Kohlensäureendwerte noch günstiger als bei Zimmertemperatur, indem der Kohlensäuregehalt auf 27 und 28% gesteigert werden konnte. In diesen drei Versuchen bestand am Schluß ein Sauerstoffgehalt, wie er ungefähr in der normalen Atmosphäre vorkommt. Trotz der hohen Kohlensäuremengen sind 6 Tiere am Leben geblieben. Der Tod der ersten Tiere erfolgte bei 17 bis 22% Kohlensäure; wieder stirbt in Versuch Nr. 3 die große Ratte 7 Std. nach Schluß desselben.

c) Versuche bei 3 bis 5°. Entsprechend unseren früheren Beobachtungen ist auch hier ein Unterschied gegenüber den Versuchen bei einer Temperatur von 15 bis 31°. Deutlich erkennen wir, daß die Menge Kohlensäure, die von den Tieren ertragen wird, viel größer ist, sobald wir Sauerstoff künstlich zuführen. Der Gegensatz zwischen unserer ersten Versuchsreihe ist ausgesprochen, wie ein Vergleich zwischen Tabelle I und IV ergibt. Bei einem Sauerstoffgehalt von 7 bis 8% wird ungefähr 12% Kohlensäure ertragen, währenddem bei 27 bis 36% Sauerstoff beinahe das Doppelte 20 bis 23% Kohlensäure noch von einigen Tieren ertragen werden.

d) Versuche bei 32 bis 34°. Auch bei diesen Versuchen ist der Unterschied gegenüber den früheren deutlich. Wird von Anfang an eine größere Menge Sauerstoff eingeleitet (33 bis 36%), so gelingt es, die letzten Tiere am Leben zu erhalten, trotz einem Kohlensäuregehalt der Luft von 22%. Wenn wir diese Zahlen mit denjenigen vergleichen, in denen die Tiere bei 12 bis 13% zugrunde gingen, so kommen wir zum Schluß, daß unter allen Umständen die zulässige Kohlensäuremenge der Atmungsluft in hohem Maße von ihrem Sauerstoffgehalt abhängig ist. Auffallenderweise sind die Unterschiede, die wir in der ersten Versuchsreihe zwischen Zimmertemperatur, bei 2 bis 5 und über 32° beobachten konnten, bei Zuleitung größerer Sauerstoffmengen nicht mehr so deutlich.

Das Verhalten der Tiere entspricht dem bei der ersten und dritten Versuchsreihe gesagten; auch die Sektionsbefunde waren gleich.

Rektaltemperaturen.

Beachtenswert sind die Resultate der in den Kälteversuchen sowie im Sauerstoffversuch Tabelle II Nr. 2 bei Zimmertemperatur durchgeführten Rektalmessungen, die am Schlusse eines jeden Versuches an den

überlebenden größeren Tieren ausgeführt wurden. Dabei wurden immer Temperaturen unter 32° festgestellt.

Die Rektalmessungen bei den Wärmeversuchen ergaben hingegen fortwährend Temperaturen über 37°; diese letzteren Befunde entsprechen wohl dem geringeren Wärmeverlust bei hoher Außentemperatur.

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen.

Die in vorliegender Arbeit mitgeteilten Versuche verfolgen den Zweck, unter verschiedenen Temperaturverhältnissen an Tieren in der Ruhe die Grenzen der mit dem Leben noch zulässigen Kohlensäure- und Sauerstoffkonzentration zu bestimmen. Die Versuche wurden an Meerschweinchen, Ratten und Mäusen in einem dicht geschlossenen Glaskasten ausgeführt; sie wurden jeweils abgebrochen, nachdem eines oder mehrere Tiere gestorben waren.

Währenddem in der ersten Versuchsreihe natürliche Bedingungen nachgeahmt wurden, indem die Luft ausschließlich durch die Atmung der Versuchstiere verändert wurde, haben wir bei einer zweiten Versuchsreihe durch künstliche Absorption der Kohlensäure die Frage prüfen wollen, ob unter diesen Bedingungen das Leben noch mit einer geringeren Sauerstoffmenge verträglich ist.

In der dritten Versuchsreihe wurde von Anfang an durch künstliche Zuleitung der Kohlensäuregehalt des Glaskastens erhöht, um festzustellen, ob in diesem Falle bei etwas höherem Sauerstoffgehalt mehr Kohlensäure ertragen wird.

In den Versuchen der vierten Reihe wurde gleichzeitig Sauerstoff und Kohlensäure eingeleitet und geprüft, ob bei hohem Sauerstoffgehalt entsprechend mehr Kohlensäure ertragen wird.

1. Bei der von uns gewählten Versuchsanordnung sind Meerschweinchen, Ratten und Mäuse 45 bis 70 Std. am Leben geblieben bei Temperaturen von 15 bis 31°. Während dieser Zeit stieg die Kohlensäuremenge auf 14,6 bis 15,9%; der Sauerstoff sank auf 4 bis 5,2%.

Die Verhältnisse ändern sich, sobald die Tiere unter höherer (32 bis 34°) oder niedrigerer (2 bis 5°) Temperatur gehalten werden. Hier sterben die meisten Tiere schon bei einer Sauerstoffkonzentration von 7 bis 8% und einer entsprechenden Kohlensäuremenge von 11,8 bis 12,7%.

2. Wird unter denselben Versuchsbedingungen die Kohlensäure im Glaskasten größtenteils absorbiert, so gelingt es bei Zimmertemperatur die Tiere unter einer geringeren Sauerstoffspannung längere Zeit am Leben zu erhalten. In unseren Versuchen blieben die meisten Tiere 58 bis 83 Std. am Leben, wobei der Sauerstoffgehalt bis auf 3,1 bis 3,4% sank.

Aber schon bei einer Temperatur von 30 bis 31° ist die Widerstandsfähigkeit geringer; hier sterben die Tiere schon größtenteils bei einer Sauerstoffkonzentration von 4,9 bis 5,8%.

Wird die Temperatur um ein geringes weiter erhöht (32 bis 34°) oder auf 3 bis 5° erniedrigt, so steigen die Anforderungen an den Sauerstoff. Der Tod erfolgt schon bei einem Sauerstoffgehalt von 6 bis 7%.

3. Bei künstlicher Einleitung von Kohlensäure, deren Menge von Anfang an 12,6 bis 17,2% beträgt, gelingt es bei Zimmertemperatur, Tiere

15 bis 20 Std. am Leben zu erhalten. Die Kohlensäuremengen steigen in dieser Zeit auf 20,8 bis 22,7% unter gleichzeitiger Abnahme des Sauerstoffes auf 9,6 bis 12,8%.

Ähnlich früheren Versuchen erwiesen sich die Tiere weniger widerstandsfähig bei Temperaturen von 3 bis 5 und 32 bis 34°, so daß die Versuche schon bei 13,7 bis 16,9% Kohlensäure und bei 9,1 bis 11,6% Sauerstoff abgebrochen werden mußten.

4. Bei gleichzeitiger künstlicher Erhöhung des Sauerstoffgehaltes und der Kohlensäure ertragen die Tiere auch größere Mengen Kohlensäure. Wurde die Sauerstoffkonzentration auf 33 bis 39% gesteigert, so ließ sich bei Zimmertemperatur der Kohlensäuregehalt auf 24 und 25,2%, bei 30 bis 31° sogar bis auf 28% steigern.

Der Unterschied zwischen den Versuchen bei Zimmertemperatur einerseits und bei höherer oder niedrigerer Temperatur anderseits ist nicht so deutlich wie ohne Sauerstoffzuleitung.

5. Alle Versuche wurden parallel ohne und mit teilweiser Absorption des gebildeten Wasserdampfes ausgeführt. Die Resultate waren aber vollständig übereinstimmend. Ein Unterschied zwischen feuchter, mit Wasserdampf gesättigter und nicht gesättigter Luft war in unseren Versuchen nicht nachweisbar.

6. In der ersten sowie in der dritten und vierten Versuchsreihe waren die Erscheinungen der Kohlensäurevergiftung deutlich (unruhiges Verhalten, Narkose unter gleichzeitiger Dyspnoe und unregelmäßigen Atemzügen, gelegentlich Krämpfe).

Bei den Sektionen Blutungen im Unterhautzellgewebe, den Lungen und im Magendarmkanal.

Im Gegensatz dazu ist in den Versuchen mit Kohlensäureabsorption das viel ruhigere Verhalten der Tiere aufgefallen; wenn auch hier vertiefte Atembewegungen mit Nasenflügelatmen auftraten, so konnten weder eine typische Narkose, noch Krämpfe beobachtet werden. Auch fehlten bei der Sektion die Blutungen im subkutanen Gewebe und in den inneren Organen.

Die zulässige Grenze für das Sauerstoffminimum und für das Kohlensäuremaximum ist nicht konstant; sie ist abhängig von der Temperatur.

Bei Verminderung der Kohlensäurekonzentration liegt, allerdings nur bei Zimmertemperatur, das zulässige Sauerstoffminimum tiefer.

Bei hohem Sauerstoffgehalt erhöht sich auch die Grenze der Kohlensäuretoleranz.

Der anorganische Staub der Atemluft in industriellen Großbetrieben und seine gravimetrische Bestimmung.

Von

Dr. Victor Froboese.

(Aus dem Hygienischen Laboratorium des Reichsgesundheitsamts, Berlin.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 25. Oktober 1924.)

Im Verlauf von Erhebungen über den Gesundheitszustand der in der Porzellanindustrie und den Gußputzereien beschäftigten Arbeiter ergab sich die Notwendigkeit, neben der ärztlichen Untersuchung durch Staub besonders gefährdeter Personen auch vergleichende Untersuchungen über die Verstaubung in den genannten Industriebetrieben vorzunehmen. Die hier niedergelegten Ergebnisse sind als Unterlagen für noch bevorstehende Beratungen des Reichsgesundheitsrats gedacht, auf Grund deren ein später zu veröffentlichendes Gutachten erstattet werden wird, inwieweit eine Gefährdung der Arbeiter durch Staub in diesen Industriezweigen vorhanden ist und wie eine Besserung der gesundheitlichen Verhältnisse erreicht werden kann.

Obwohl quantitative Staubbestimmungen bereits von mehreren Autoren in den verschiedenartigsten Betrieben vorgenommen worden sind, so haben die weiter unten wiedergegebenen quantitativen Staubbestimmungen besonderen Wert, weil sie Zahlen aus Versuchen liefern, die sich über längere Arbeitszeiten erstreckten und bei denen erheblich größere Luftvolumina berücksichtigt wurden als früheren Ergebnissen zugrunde lagen. Die bisher veröffentlichten Zahlen, z. B. die von Arens[1]) und Hesse[2]), sind meist als „Momentbilder" anzusprechen, sie sollten auch zunächst nichts anderes sein. Man erhält nun nach meinen Erfahrungen, die auf Vorversuche gestützt sind, keine Durchschnitts-Staubzahlen, wenn nur Luftmengen von 100 bis 200 l Luft bei Versuchen berücksichtigt werden oder wenn Staub in einer viertel bis einer halben Stunde bei gering verstaubten Räumen durch irgendwelche Apparaturen gesammelt und später auf irgendeine Einheit berechnet wird. Hahn[3]) hat besonders darauf hinge-

1) Archiv f. Hyg. 1894.
2) Vierteljahr. f. gerichtl. Med. (N. F.), Bd. 36.
3) Gesundh.-Ing. 1908, 165.

wiesen, daß Durchschnittswerte für bestimmte Industrien sich überhaupt nur gewinnen lassen, wenn zahlreiche Bestimmungen in gleichartigen Betrieben erfolgt sind.

Die Staubentwicklung ist, wie man es z. B. in den oben genannten Betrieben stets beobachten kann, oft in kurzen Zwischenräumen selbst an der Arbeitsstelle sehr verschieden. Man kann praktisch je nachdem, wo der Staubfang-Apparat sich zu einer bestimmten kurzen Zeit gerade befindet (in einer zufälligen Staubwolke oder in ziemlich reiner Luft), bei Umrechnung in 1 cbm Luft gewaltige oder kleine Staubmengen für die untersuchte Arbeitsstelle finden. Bei langdauernden und unter gleichen Gesichtspunkten ausgeführten Versuchen und bei Verarbeitung großer Luftmengen gleichen sich jedoch Zufälligkeiten fast ganz aus und man findet keine so großen Unterschiede mehr, vielmehr zeigt sich, daß die in der Atemluft an der Arbeitsstelle vorhandenen und gefundenen Staubmengen in einem bestimmten Arbeitsraum oder besser gesagt in einem Raum, wo stets die gleiche Arbeit von der gleichen Anzahl Arbeiter ausgeführt wird, über den ganzen Tag verteilt, so ziemlich gleich groß sind. Die Staubmengen in der Atemluft hängen eben von der Art der Arbeit und der Zahl der arbeitenden Personen in den untersuchten Räumen ab. Wenn sich auch an einzelnen Stellen von Fabrikräumen, z. B. dicht über dem Fußboden, bei einer bestimmten Arbeit große Staubwirbel wahrnehmen lassen, so gelangen diese Mengen kaum zur Einatmung, weil sie infolge der Schwere der Teilchen entweder dicht über dem Boden schweben bleiben oder weil der Arbeiter, wie es z. B. in der Porzellanindustrie beim Putzen oft erfolgt, größere Staubmengen von einem Gegenstand von sich fortbläst, von denen die Hauptmenge bald zu Boden fällt.

Will man quantitative Staubbestimmungen vornehmen, so erhebt sich zunächst die Frage, welche Aufklärung sollen die Versuche geben? Wenn z. B. der mittlere Verstaubungsgrad eines Arbeitsraumes bestimmt werden soll, dann müßte dort an jeder Ecke, in der Mitte und in den verschiedensten Höhen über dem Boden Luft zur Untersuchung abgesaugt werden. Will man aber wissen, wieviel Staub die Atemluft eines Arbeiters bei einer bestimmten Arbeit ungefähr enthält, dann kommen nur Luftentnahmen in der Nähe des Mundes des Arbeiters in Betracht. Es ist also wichtig, zunächst stets zu entscheiden, wo entnehme ich die Luft zur Untersuchung, um einen brauchbaren Durchschnittswert zu erhalten. Die richtigste Entnahmestelle zur Untersuchung der Atemluft, die im folgenden hier nur interessiert, ist die Mundhöhe der Arbeiter. Es ist nun nicht nötig, mit dem Entnahmeapparat dicht an den Mund des Arbeiters heranzugehen; vielfach wird ein zu nahes Aufstellen des Apparates beim Arbeiter dadurch Versuchsfehler mit sich bringen, daß, namentlich wenn der gesammelte Staub gewogen werden soll, verspritzende große Teilchen mitgewogen werden und große Staubmengen vortäuschen. Die bei der Arbeit beobachtete Durchschnittsmundhöhe des Arbeiters ist also der richtige Aufstellungsort des Filters.

Das einfachste und beste wäre zweifellos, wie auch von anderer Seite (K. B. Lehmann) schon vorgeschlagen wurde, wenn der Arbeiter durch ein Filter (Maske mit Filteransatz) atmen würde und man später in dem

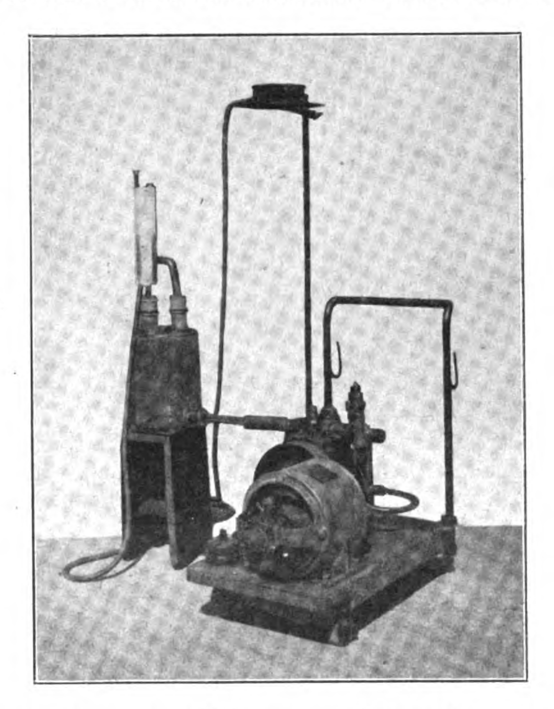
Filter den Staub bestimmen könnte. Aber die Schwierigkeiten, dies zu bewerkstelligen, sind m. E. unüberwindlich groß, denn 1. ist eine genaue Gewichtsbestimmung eines solchen mit Staub beladenen Filters durch das ungeheuer große Eigengewicht solcher Apparaturen und auch infolge des wechselnden Feuchtigkeitsgehalts unmöglich, und 2., und das ist das Wesentlichste, arbeitet der Arbeiter bei Anlegung der Maske nicht mehr normal. Im Kriege war es eine tägliche Erscheinung, daß der Soldat, sobald er die Gasmaske anlegen mußte, nicht mehr die Hälfte an Arbeitsfähigkeit aufwies. Wird durch irgendeine Maßnahme aber die Arbeitsfähigkeit eines Arbeiters beeinträchtigt, so wirkt dies erfahrungsgemäß stark vermindernd auf den durch die Arbeit entstehenden Staubgehalt im Raume.

Die Teilchengröße des Staubes ist sehr verschieden. Grobe Teilchen, die, wenn sie in den Mund gelangen, mit der Zunge gefühlt werden, kommen hier gar nicht in Betracht. Es handelt sich um Teilchen, welche von der umgebenden Luft bereits beeinflußt werden, gleichmäßig der Schwere gehorchen und durch die Zähigkeit der Luft eine ganze Zeit in der Schwebe gehalten werden. Diese Erscheinung tritt bereits für Teilchen von 0,1 mm abwärts auf. Diese Größe wird sich ungefähr in den Kollergangräumen und Mahlwerken finden, während man in den übrigen Räumen mit Staubsorten der Größenordnung 10 bis 20 μ zu rechnen hat. Von einer Teilchengröße von etwa 5 μ abwärts hat man es nach der heutigen Anschauung mit Luftkolloiden zu tun; man spricht analog wie bei Flüssigkeiten von Aerosol und Aerogel und kann sogar Eigenschaften dieser Gebilde, z. B. die Lichtbeugung, wie bekannt, zu Staubmessungen benützen.

Dabei bin ich bei der Frage angelangt, wie bestimmt man am besten den Staub der Atemluft in den Betrieben. Maßgebend war für mich, Untersuchungen vornehmen zu können, die sich über mehrere Arbeitsstunden erstrecken. Namentlich wenn auch Wert auf eine chemische Untersuchung des Staubes gelegt wird, kommt nur eine Luftfiltration mit anschließender Wägung der abfiltrierten Teilchen in Frage. Da es sich indes oft nur um wenige Milligramm Staub handelt, auch wenn große Luftmengen filtriert werden, so muß bei der Wahl des Filterapparats mit Vorsicht vorgegangen werden. Der Apparat, in dem der Staub zur Wägung gebracht wird, muß ein möglichst kleines Eigengewicht haben und das Filter selbst muß den Staub bei großer Luftströmungsgeschwindigkeit quantitativ festhalten. Ferner muß das Filter selbst eine spätere Untersuchung des Staubes nicht stören. Es sei auch noch darauf hingewiesen, daß kalorimetrische Verfahren zur Bestimmung der Staubmengen häufig ganz versagen müssen, wenn der Staub durch wechselnde, unberechenbare Einflüsse einmal gefärbt, das andere Mal nicht gefärbt wird, wie es z. B. in der Porzellanindustrie zeitweilig durch die Rauchgase der Brennöfen geschieht. Man kann in dem gleichen Raum an einem Tage einen schneeweißen Staub sammeln, ein am nächsten Morgen aufgefangener Staub kann hellgrau und am Nachmittag fast schwarz sein, obwohl sich die Gewichtsmengen nicht wesentlich zu unterscheiden brauchen. Für die hier vorliegenden Staubbestimmungen habe ich mich für die Wägemethode entschieden und unter Berücksichtigung der oben dargelegten Gesichtspunkte die Apparatur,

welche außerdem leicht überall aufzustellen und in Gang zu bringen sein muß, folgendermaßen, wie nachstehende Figur zeigt, zusammengestellt.

Zum Ansaugen der Luft diente eine elektrisch angetriebene Pumpe, welche etwa 2 cbm Luft in der Stunde förderte. Als eine für den vorliegenden Zweck sehr brauchbare Pumpe erwies sich eine von der Aktiengesellschaft für Maschinenfabrikation, vormals Freund & Co., Berlin, angefertigter fahrbarer „Kleinkompressor", der neben einer für andere Zwecke auszunutzender Druckleistung bis zu 6 Atm. eine gute Saugwirkung über 2 cbm pro Stunde ausübt. Um die geringen Stöße beim Ansaugen auszugleichen, wurde eine 2 l fassende Woulffsche Flasche mit unterem Tubus



davorgeschaltet. Der untere Tubus war mit der Pumpe verbunden, der eine obere Tubus trug ein Quecksilbermanometer, um den Unterdruck ablesen und die Dichtigkeit der Saugleitung stets kontrollieren zu können. An dem anderen Tubus war der zum Filterapparat führende Schlauch angeschlossen. Die Luftfiltrationseinrichtung bestand aus einer Messingkapsel mit Schlauchansatzstück wie Rubner[1]) und Renk[2]) sie benutzt hatten, in der ein quantitatives rundes 9 cm-Filter Schleicher & Schüll Nr. 589 Schwarzband durch einen gut passenden flachen Messingring und einen Ring mit Schraubengewinde fest eingespannt werden konnte.

1) Rubner, Rußbildner in unseren Wohnräumen. Hyg. Rundschau, 10. Bd. (1900), S. 257.

2) Renk, Untersuchungen über den Rußgehalt der Stadtluft in Dresden. Arbeiten aus dem Kgl. hygien. Institut zu Dresden, 2. Bd. (1902), S. 1.

Die freie runde Saugfläche hatte einen Durchmesser von 5 cm. Es war durch besondere Versuche festgestellt worden, daß diese Art Filter, welche auf ihrer Oberfläche mit vielen feinen Fasern bedeckt war, sehr gut quantitativ Staub festhält.

Zunächst war nun die Frage der Feststellung des jeweils angesaugten Luftvolumens zu klären. Die stete Mitnahme von Gasuhren oder anderen leicht zu beschädigenden Gasmeßeinrichtungen in die Betriebe kam für meine Zwecke nicht in Betracht. Die Pumpe wurde durch einen Elektromotor für 220 Volt angetrieben und da die hauptsächlichsten in Betrieben verwendeten Stromarten Gleichstrom oder dreiphasiger Wechselstrom obiger Spannung sind, so gelangte je nach Bedarf eine Pumpe mit dieser oder jener Antriebsvorrichtung zur Anwendung. Bei gleichbleibender Spannung ist nun die Umdrehungszahl des Motors stets die gleiche, ebenso die von der Pumpe geförderte Luftmenge, wenn der am vorgeschalteten Rezipienten abgelesene Unterdruck auch der gleiche bleibt. Letzteres ist der Fall bei staubfreier Luft. Verstopft sich aber das Filter etwas (die Verstopfung ist nicht bedeutend) durch aufgelagerte Staubteilchen, so erhöht sich der Unterdruck und es wird entsprechend weniger Luft von Atmosphärendruck von der Pumpe pro Stunde angesaugt. Kennt man also die bei bestimmten am Rezipienten abgelesenen Unterdrucken geförderten Luftmengen, so läßt sich auch für die Zwischendrucke das jeweilige Luftvolumen und damit das Durchschnittsluftvolumen ohne Schwierigkeit für vorliegenden Zweck ausreichend genau berechnen. Durch direkte Messung, Auffangen der geförderten Luft im großen Gasometer wurde im Laboratorium die bei den verschiedenen Unterdrucken geförderte Luftmenge festgestellt. Sie schwankte, je nachdem das Filter rein oder künstlich bis zu einem Grade verstaubt war, wie es in der Praxis vorkommen kann, zwischen 2,2 und 2,0 cbm pro Stunde. Aus den bei einem Versuch abzulesenden Durchschnittsunterdrucken oder aus den Werten, welche ein zur Kontrolle dazwischengeschalteter geeichter Strömungsmesser durchschnittlich anzeigt, erfährt man also auf einfache Weise die angesaugte Luftmenge. Ein Fehler von 100 l macht bei den stets großen angesaugten Luftmengen bei der Endberechnung kaum etwas aus: Angenommen, es seien 40 mg Staub in 2 Std. bei Ansaugen von 4 cbm Luft gefunden worden und es sei das geförderte Luftvolumen fälschlich um 100 l zu klein, also nur zu 3,9 cbm festgestellt worden, so ergibt die Staubbestimmung statt des richtigen Wertes von 10 mg pro cbm den nur um 0,3 mg zu hohen Wert 10,3 mg pro cbm.

Ferner war die Frage zu lösen, wie das Gewicht des Staubes bei Benutzung oben bezeichneter Filter möglichst genau festgestellt werden kann. Es war dabei 1. zu berücksichtigen, daß die Papierfilter je nach dem Luftfeuchtigkeitsgehalt ein etwas verschiedenes Gewicht haben. Viele Versuche zeigten indessen, daß das Gewicht der Filter nur höchstens um 2 mg schwankte, wenn man zu verschiedenen Zeiten die Filter in einem Zimmer mit gleichem Luftfeuchtigkeitsgehalt wog, nachdem sie darin einen Tag gelegen hatten. Ob sie inzwischen in feuchterer oder trockenerer Luft gewesen waren oder bei sorgfältiger Behandlung weit transportiert worden waren, war gleichgültig. Im Exsikator getrocknete und dann gewogene

Filter zu benutzen und später wieder konstant zu trocknen, bewährte sich nicht.

Da in den Fabrikbetrieben meistens keine analytischen Wagen vorhanden sind, so mußten die aus der Messingkapsel nach beendetem Versuch herausgenommenen Filter so verpackt werden, daß Verluste von Staubteilchen sicher vermieden wurden. Ebenso mußten die gewogenen reinen Filter, vor ungewollten Gewichtsänderungen geschützt, transportiert werden. Hierzu diente ein starker Pappkasten, der etwa 30 kleine viereckige Pappschächtelchen 9,5×9,5×1 cm enthielt, welche mit schwarzem Glanzpapier innen ausgekleidet waren. In jede Schachtel kam ein gewogenes bzw. mit Staub bedecktes Filter. Der Staub haftet übrigens ziemlich fest, kleine Mengen sogar sehr fest auf dem Filter, so daß die Gefahr eines Abschüttelns sehr gering ist, wenn der Transportkasten bei wagerechter Lage sämtlicher darin befindlicher Filterkästen mit den Filtern vorsichtig getragen wird. Zuweilen wurden, wo die Möglichkeit vorhanden war, Wägungen an Ort und Stelle gemacht. Die festgestellten Gewichte stimmten indessen stets bis auf hier völlig zu vernachlässigende Abweichungen mit denjenigen überein, die zur Kontrolle nach langen Eisenbahnfahrten im Berliner Laboratorium gewonnen wurden. Die analytische Wage lieferte selbstverständlich bei einem Eigengewicht des Filters von nur etwa 0,5 g ein bis auf 0,1 mg genaues Gewicht.

Die chemische Untersuchung des Staubes, soweit sie nötig war, konnte ebenfalls leicht geschehen, da die Filter nur ein Aschegewicht von je 0,1 mg haben. Außer einigen besonderen Analysen über die Zusammensetzung des Staubes in den betreffenden Betrieben mit vornehmlich anorganischem Staub habe ich mich darauf beschränkt, bei jeder Staubaufnahme festzustellen, wie viel unverbrennliche und wie viel verbrennliche Bestandteile die gefundene Staubmenge enthielt, weil dies einen Schluß zuläßt, wie viel Staub in anorganischen Staubbetrieben speziell durch die Art der Arbeit bedingt ist.

Die Staubaufnahmen erstreckten sich gewöhnlich über 2 Std. zu verschiedenen Tageszeiten, in welcher Zeit etwa 4 cbm Luft filtriert wurden. Nur bei stark verstaubten Räumen begnügte ich mich mit der Absaugung von nur etwa 2 cbm Luft innerhalb 1 Std. Die Staubmengen wurden stets auf 1 cbm umgerechnet, so daß sich etwaige kleine Fehler auch dadurch noch reduzierten.

Untersucht wurden zunächst Betriebe der Porzellanindustrie. Staubbestimmungen wurden in 6 Drehereien, 5 Putzereien, 6 Schleifereien, 2 Abstaubereien, 8 Mahlwerken und in einigen besonderen Räumen vorgenommen, so daß die vielen gewonnenen Staubzahlen wohl ein Urteil über die Verstaubung dieser Industrie in ihren verschiedenartigen Betrieben zulassen. Da es nur darauf ankam, den Staubgehalt der Atemluft an der Arbeitsstelle in den verschiedenen Räumen festzustellen, so wurde auf die Ermittelung des Rauminhaltes der Arbeitssäle verzichtet, zumal dessen Bestimmung oft sehr schwierig gewesen wäre. Es sei nur erwähnt, daß die untersuchten Räume in ihrer Größe und Anlage sehr verschieden gewesen sind, ferner, daß einzelne mit Absaugevorrichtungen versehen waren, über die am Schlusse des betreffenden Teils dieser Arbeit noch gesprochen werden soll.

Tabelle I. Staubbestimmungen

1 Laufende Nr.	2 Raumart	3 Tag der Unter-suchungen	4 ange-saugte Luft in cbm	5 gewogene mg Staub	6 gefundene mg Staub pro cbm	7 Glüh-rück-stände von Spalte 5 mg
1	Dreherei R	3. 5. 23.	4,4	33,5	7,6	26,3
2	„ Hb	8. 5. 23.	4,0	46,6	11,7	37,3
3	„ Hc	14. 5. 23.	4,4	33,5	7,6	27,1
4	„ Ha	16. 5. 23.	4,4	32,5	7,4	25,8
1 a	„ St	10. 9. 22.	3,04	26.4	8,7	22,8
5	„ R.Js.	5. 5. 23.	4,6	16,0	3,5	10,0
6	Putzerei R . . . . , .	2. 5. 23.	4.4	34,4	7,8	19,8
7	„ R	2. 5. 23.	4,4	36,9	8,4	29,7
8	„ Hb	8. 5. 23.	4,0	75,6	18,9	64,4
9	„ Hc	14. 5. 23.	4,4	64,6	14,7	56,1
10	„ Hc	16. 5. 23.	3,45	109,6	31,8	99,4
2 b	„ St	20. 10. 22.	4,0	53,6	13,4	52,0
11	„ R.Js.	7. 5. 23.	4,4	58,3	13,3	51,2
12	Schleiferei R	3. 5. 23.	4,4	39,4	9,0	31,0
13	„ Hb	9. 5. 23.	4,0	63,5	15,9	43,5
14	„ Hc	15. 5. 23.	2,2	9,5	4,3	5,9
15	„ Ha	17. 5. 23.	4,4	17,5	4,0	8,6
3 c	„ St	21. 10. 22.	4,4	42,6	9,7	34,0
4 d	„ St, Glasurraum . .	23. 10. 22.	3.3	30,0	9,1	23,2
16	Abstauberei Hb	11. 5. 23.	4,0	150,5	37,6	138,9
17	„ Hc	15. 5. 23.	4,4	69,0	15,7	59,4
21	Mahlwerk, Kollergang R . . .	4. 5. 23.	2,2	77,5	35,2	72,8
18	„ „ R . . .	7. 5. 23.	2,2	164,9	75,0	159,9
20	„ „ Hb . .	9. 5. 23.	2,0	168,4	84,2	159,6
19	„ „ Hc . .	11. 5. 23,	2,1	168,8	80,4	163,6
23	„ „ Hc . .	12. 5. 23.	2,1	60.3	28,7	55,7
23 a	„ „ Ha . .	17. 5. 23.	4,4	110,0	25,0	—
24	„ „ Ha . .	18. 5. 23.	4,4	96,6	22,0	91,2
8 h	„ „ St. . .	17. 10. 22.	2,0	208,0	104,0	179.7
9 i	„ „ St. . .	17. 10. 22.	2,0	190,0	95,0	169,0
6 f	Mahlwerk, Tonmühle St. . . .	18. 10. 22.	2,0	130,0	65,0	117,3
7 g	„ „ St. . . .	19. 10. 22.	2,0	100,0	50,0	89,3
5 e	„ Kollergang St. . .	4. 10. 22.	2.0	108,0	54,0	103,9
22	„ Siebzylinder R . .	4. 5. 23.	2,2	75,0	34,1	78,8
25	Modernes Mahlwerk R . . .	4. 5. 23.	2,2	35,5	16,1	31,9
26	Masseabwiegeraum mit Silos Ha	18. 5. 23.	2,2	305,0	138,6	191,6
105	Kollergangsraum M—0 . . .	12. 4. 23.	2,0	323,1	161,5	307,7
104	Glasur-abreiberaum M—0 . .	12. 4. 23.	4,4	239,5	54,4	223,3
103	„ M—0 . .	11. 4. 23.	4,4	238,6	54,2	222,1
102	Pressensaal M—0	11. 4. 23.	4,4	169,7	38,6	151,9
101	„ M—0	10. 4. 23.	4,4	88,6	20,1	76,5

in der Porzellanindustrie.

8 Glühbeständiges pro cbm mg	9 % Glühbeständiges der Spalte 5	10 Betriebsart	11 Bemerkungen und sonstige Angaben
6,0	79,0	Geschirr-Fabriken	Feuchte Masse gedreht. Getrocknete Teller gerändert.
9,3	79,5		Wie 1. Raum mit 16 Arbeitsplätzen.
6,2	81,6		— —
5,9	79,7		Kleiner Raum. 8 Arbeiterinnen.
7,5	86,4		Naß- und Trockenarbeit. Verarbeitung ungebrannter Masse.
2,2	62,9		Sehr großer Raum. Moderne Anlage.
4,5	57,7		Abreiberaum oft rauchig. Anordnung der Plätze um Öfen.
6,7	79,8		Wie 6. —
16,1	85,2		Putzen von verglühtem, trockenem oder glasiertem Geschirr; auch feuchtes ungebranntes Geschirr.
12,7	86,4		Alter Betrieb. 10 Arbeiter. Niedriger Raum.
28,8	90,6		Handarbeit. Abreiben der gebrannten Masse.
13,0	97,0		—
11,6	87,5		Naß und trocken geschliffen. Großer Raum, Steinboden.
7,0	77,8		Vornehmlich Tassenschleiferei. Organ. Staub von den benutzten Lappen bemerkbar.
10,9	68,6		
2,7	62,8		Großer Raum. Nur 8 Schleifer.
1,9	47,5		Großer Raum. Naß geschliffen. 19 Arbeiter.
7,7	79,4		Maschinenarbeit. Schleifen der gebrannten Ware.
7,0	76,9		Abreiben der Glasur und Schleifen.
34,7	92,3		Staubentnahme vor dem Abstaubekasten mit Ventilation.
13,5	86,0		In der Mitte vor dem Abstaubekasten gemessen.
33,1	94,0		3 Kollergänge in Betrieb. Feldspath trocken gemahlen.
72,7	96,4		3 Kollergänge in Betrieb. Scherben trocken gemahlen.
79,8	94,8		2 Kollergänge in Betrieb. Quarz trocken gemahlen.
77,9	96,9		Raumgröße 9 × 6 × 3,7 m. Scherben trocken gemahlen.
26,5	92,3		Wie 19. Scherben naß gemahlen.
—	—		3 Kollergänge. Quarz naß gemahlen.
20,7	94,1		Wie 23a.
89,9	86,4		Türen des Raumes offen. Kaolin gemahlen.
84,5	89,0		Wie 8h. Kaolin gemahlen.
58,7	90,3		Türen des Raumes halb offen. Ton gemahlen.
44,7	89,4		Wie 6f. Ton gemahlen. Wind blies ab und zu zur Tür herein.
52,0	96,3		Einwerfen der Kapseln in den Brecher. Absaugevorrichtung vorhanden.
32,2	94,4		Raum neben den Kollergängen.
14,5	90,1		Hohe Halle mit Steinbrecher, Kollergang und Schlagtrommeln. Feldspath gemahlen.
132,6	95,2		Raum hat Elevatoren, die sehr stauben. Nur 2 Std. pro Tag in Betrieb.
153,8	95,2	Kachel-Fabriken	Mahlen von gebranntem Plattenbruch. Kleiner Raum.
50,7	93,2		Wie 103.
50,5	93,1		Am Tisch neben den Arbeiterinnen Luft entnommen, dunstig.
34,5	89,5		Wie 101. Nachmittags mehr Staub sichtbar.
17,4	86,5		8 Kachelpressen in Betrieb. Entnahmestelle zwischen zwei Kachelpressen.

In Tabelle I sind nun die in den Betrieben gewonnenen Zahlen zusammengestellt. Die Anordnung ist so getroffen worden, daß die Versuchsergebnisse von gleichartigen Betriebsräumen leicht zu vergleichen sind. So finden sich die in den Drehereien verschiedener Betriebe gewonnenen Resultate unter den laufenden Nummern 1, 2, 3, 4, 1a, 5 beieinander. Die pro cbm gefundenen Staubmengen bewegen sich ungefähr zwischen 8 und 11 mg. Der Versuch 5, welcher in einer modern angelegten Isolatorendreherei vorgenommen wurde, ergab indessen nur 3,5 mg Staub. Es wurde hier größtenteils die nasse Masse verarbeitet. Die wahrnehmbare Staubentwicklung in diesem Raume war auch weit geringer als in den anderen untersuchten Räumen. Man kann Vergleiche über die Staubmengen sehr gut anstellen, wenn man durch die Räume gehende Sonnenstrahlen beachtet, welche durch den vorhandenen Staub doch erst sichtbar werden. Da bei Versuch 5 sichtbare Staubzentren an den Arbeitsplätzen nicht beobachtet werden konnten, im Raume auch noch Ventilatoren für gute Lüftung sorgten, so stellt vielleicht 3,5 mg Staub pro cbm das Minimum dar, das überhaupt in derartigen Betriebsräumen gefunden werden kann. Verursacht ist dann der gefundene Staub besonders durch das Laufen der Arbeiter auf dem unvermeidlich schmutzigen Boden mit dadurch bedingtem Aufwirbeln der trockenen Porzellanmasse und organischem Staub, sowie durch das Hin- und Hertragen der Trockenbretter, welche beim Herunterziehen von den Gestellen und beim Verschieben stets Staubentwicklung verursachen. Eine Stütze findet diese Annahme darin, daß der Prozentgehalt an Glühbeständigem (siehe Spalte 9) bei Versuch 5 nur 62,9% beträgt, während der Staub der anderen Drehereien 79—86% Glühbeständiges, also prozentual auch mehr Porzellanstaub, enthielt.

Unter den laufenden Nummern 6—10, 2b und 11 folgen die Ergebnisse aus den Putzereien.

In diesen Betriebsräumen ändern sich die Staubverhältnisse an den Arbeitsstellen mehr, je nachdem verglühte bzw. glasierte oder nur getrocknete Ware geputzt wird. Die größte Staubmenge (siehe Nr. 10) wurde in einem alten Teilbetrieb gefunden, in dem nur verglühtes Porzellan geputzt wurde, nachdem es in die Glasurflüssigkeit getaucht worden war. Der Prozentgehalt an Glühbeständigem wurde hier zu 90,6% gefunden. Bei Nr. 2b belief sich die Menge des Glühbeständigen sogar auf 97%, was sehr gut damit in Einklang zu bringen ist, daß in dem betreffenden Raum viel gebrannte Ware von Hand abgerieben wurde und kaum ein Hin- und Herlaufen von Personen stattfand, weil jede Arbeiterin große Stöße von Ware vor sich hatte, die bald einen halben Arbeitstag in Anspruch nahmen.

Unter den Nummern 12—15, 3c und 4d der Tabelle sind die Räume zusammengestellt, in welchen vornehmlich die fertige Ware nachgeschliffen wird. In diesen Schleifereien werden die Ränder der rotierenden Tassen mit nassen Quarzstücken abgeschliffen; dann wird mit einem Putzlappen der anhaftende nasse Schleifstaub entfernt. Dabei zerfasert der Lappen allmählich teilweise, so daß neben dem anorganischen auch viel organischer Staub in die Luft geschleudert wird. Die Bestimmungen Nr. 13, 14 und 15 sind an solchen Arbeitsplätzen gemacht und man sieht, daß in dem geringen

gefundenen Gesamtstaub nur 68,6 und 62,8 und 47,5% Glühbeständiges vorhanden ist. Nr. 3c und 4d sind zwei Versuche, die zwischen zwei dicht beieinander liegenden Arbeitsplätzen an zwei verschiedenen Tagen vormittags gemacht sind. Die erhaltenen Staubmengen sind fast dieselben und zeigen auch hinsichtlich ihres Prozentgehaltes an Glühbeständigem kaum einen Unterschied. Die Arbeiter beseitigten hier Flecke aus Tellern und Schüsseln durch Herausschleifen mit der Scheibe.

Versuch 16 und 17, die vor den Abstaubekästen gemacht wurden, geben Zufallswerte wieder. Die Zahlen hätten, dem Augenschein nach an Ort und Stelle zu urteilen, ebensogut doppelt so groß ausfallen können, weil die Staubentwicklung am Luftentnahmeplatz von der mehr oder weniger großen Geschicklichkeit der Abstauberin abhängt, den Staub mit Hilfe des Luftgebläserohrs möglichst weit in den Raum zu jagen, anstatt ihn in die Absaugevorrichtung zu blasen. Von der Abstaubeeinrichtung soll am Schlusse dieses Teils noch die Rede sein.

Die folgenden Staubbestimmungen sind in den Mahlwerken vorgenommen worden, wo die Rohmaterialien für die Porzellanindustrie: Quarz, Feldspat, Kaolin, auch Porzellanbruch zwecks Wiederverwendung meistens auf Kollergängen fein gemahlen und anschließend zuweilen in Siebzylindern abgesiebt werden. Die Luftentnahme geschah in Mundhöhe des aufrecht stehenden Arbeiters zwischen den Kollergängen, bei Anordnung dieser im Dreieck, in dessen Mitte. Manche Betriebe waschen einzelne Rohmaterialien vorher und mahlen sie naß, besprengen sogar auf dem Kollergang das durch die entstehende Druck- und Reibungswärme trocken werdende Mahlgut öfter. Wie die Versuche Nr. 23, 23a, 24 zeigen, verringert sich dadurch die Staubentwicklung sehr.

Andere Betriebe mahlen trocken, angeblich weil das Mahlen schneller geht. Die Staubentwicklung ist auch dafür ganz ansehnlich, oft mehr als viermal so groß. Wie zu erwarten ist, ist auch der Prozentgehalt an Glühbeständigem in dem Staub dieser Räume am größten, bis 96% und mit wenigen Ausnahmen stets über 90%. Die höchste Staubzahl wurde bei einem in einem kleinen niedrigen Raume stehenden Kollergang gefunden, auf welchem Kachelplattenbruch gemahlen wurde. Zur Vervollständigung seien noch Staubbestimmungen in den Fabrikationsräumen einer Kachelfabrik wiedergegeben, die zeigen, daß die Staubverhältnisse auch hier beachtenswert sind. Auf Grund dieser Untersuchungen läßt sich zusammenfassend kurz sagen, daß die Verstaubung der Atemluft in der Porzellanindustrie nicht unbeträchtlich, indessen in den verschiedenen Betriebsabteilungen verschieden ist. Die Zahlen lassen den Schluß zu, daß in den Drehereien und Schleifereien der geringste Staub herrscht, dessen Menge in den verschiedenartigsten Betrieben jedoch nicht sehr schwankt. Die Staubentwicklung in den Putzereien ist durchschnittlich größer. Hohe Staubzahlen weisen die Mahlwerke auf, ausgenommen ein modernes Mahlwerk (Nr. 25), das in hoher Halle untergebracht war, aus Steinbrechern, ummanteltem Kollergang, großen Schlagtrommeln, Siebeinrichtungen und Elevatoren bestand und nur mit einem Mann Bedienung arbeitete. Nach Angabe der Leitung übertraf dieses Mahlwerk an stündlicher Leistung sämtliche anderen von mir besichtigten Mahleinrichtungen.

Ehe ich den nächsten Teil der Arbeit beginne, möchte ich noch einige Erfahrungen über die in den Betrieben gefundenen Staubabsaugevorrichtungen mitteilen.

In den Drehereien und Putzereien, durch deren Arbeitsräume vielfach die Brennöfen von unten her durchgebaut sind, herrscht stets eine feuchte warme Luft. Die höhere Temperatur ist zum Trocknen der geformten Gegenstände notwendig und die hohe Feuchtigkeit liefern eben die feuchten Waren. Sind nun in diese Räume große Ventilatoren, wie häufig anzutreffen, eingebaut, die nicht nur für die Lufterneuerung sorgen, sondern auch den Staub herausbefördern sollen, so wird der entstehende Zug sofort von den Arbeitern sehr unangenehm empfunden. Sie schalten den Ventilator einfach aus, stopfen die Saugrohre mit Lappen zu und sitzen lieber in dem Staub. Diese Erfahrung habe ich oft gemacht. Aber auch bei Betrieb derartig eingebauter Ventilatoren wird der Staub an der Arbeitsstelle nach meinen Erfahrungen nicht sehr verringert. Hier können nur Absaugevorrichtungen, die unter der Hand des Arbeiters angebracht sind, wirken, wie sie bereits jetzt Eingang finden, vorausgesetzt, daß ihre Saugwirkung auch bei vielen angeschlossenen Arbeitsplätzen groß genug ist.

Den Zweck verfehlen auch meines Erachtens die Staubschutzvorrichtungen beim Abstauben der auf den Trockenbrettern befindlichen Waren. Es sind dies Tische mit übergebautem, vorne offenem Kasten, an dessen Rückwand das Saugrohr eines Ventilators angeschlossen ist. Die mittels Gebläseluft abstaubenden Arbeiterinnen stellen nie das Brett in den Kasten hinein, sondern nur mit einer kurzen Seite auf den Tisch, den Hauptteil des Brettes aber, weit in den Raum hineinragend, auf einen Bock und blasen nun die Hauptmenge des Staubes in den Raum. Auf diese Weise abzustauben geht schneller und ist deshalb bei Akkordarbeit gewinnbringender. Die richtige Benutzung des Kastens zu erreichen und dadurch die Abstauberin selbst und ihre in der Nähe schaffenden Mitarbeiterinnen vor unnötiger Staubentwicklung zu schützen, ist nach Aussage der Meister unmöglich. Und doch müßte es meines Erachtens möglich sein, für das Abstauben eine Einrichtung zu schaffen, welche die Arbeiterin zwingt, die Bretter mit dem abzustaubenden Geschirr ganz in den Abstaubeschrank hineinzusetzen, ohne daß man einen Aufpasser daneben zu stellen braucht. Stellt man z. B. den Abstaubeschrank, mit seiner Öffnung nach einer Wand gerichtet, nicht weit von dieser auf, so ist es leicht, die Entfernung von der Wand so zu wählen, daß die Bretter nur der ganzen Länge nach in den Abstaubeschrank gestellt werden können, wodurch die vorhandene Staub-Absaugevorrichtung gut wirken könnte.

Die Kollergänge findet man größtenteils nicht ummantelt, weil das nötige Hantieren, nämlich das grobe Mahlgut unter die Koller zu schieben, dadurch erschwert wird. Hier würden verschiebbare Ummantelungen, die zeitweise den Kollergang aber auch fest abschließen können, sicher die Staubplage sehr verringern können, zumal wenn noch absaugende Exhaustoren angesetzt werden. Es wäre wohl auch zu prüfen, ob es nicht angängig ist, auf den Kollergängen das Material stets feucht zu mahlen und es durch zeitweiliges Besprengen während des Mahlens feucht zu halten.

Staubbestimmungen in Gußputzereien und Gießereien.

Die Richtlinien, welche in der Porzellanindustrie bei der Entnahme der Luft befolgt wurden, sind auch hier zur Anwendung gekommen, nur war es nötig, mit dem Filterapparat häufig etwas weiter von dem Arbeiter entfernt zu bleiben, um nicht grobe umherfliegende Formsand- oder Eisenteilchen mit auf das Filter zu bekommen. Der Staubgehalt der Atemluft dicht am Munde des Arbeiters ist also noch größer als die in folgendem wiedergegebenen Zahlen.

Untersucht wurden 6 Großputzereien, 4 Kleinputzereien, 2 Formereien und 2 Metallgießereien und Putzereien. Die Großputzereien waren stets große, hohe, abgeschlossene Hallen, in denen sich an jedem bearbeiteten Gußstück, namentlich beim Abstoßen des Formsandes, große Staubmassen erhoben. Die Staubaufnahme durch die Arbeiter ist hier sehr groß. Nach ihren Aussagen ist der Auswurf beim Husten selbst nach 10tägigem Urlaub, also längerer Entfernung aus dem Betriebe, immer noch schwarz, also ein Zeichen, daß der Staub auch tief in die Atmungswege eindringt.

Die Zahlen, die die Tabelle II wiedergibt, sind recht groß. Die Staubmengen wechseln sehr, je nachdem mit Sand umgebene Gußstücke gereinigt oder nur deren Nähte mit dem Luftdruckmeißel bearbeitet werden. Unter Nr. 6 ist das Ergebnis eines Versuchs dargestellt, während dessen Dauer in der Halle nur bereits gereinigte Gußstücke noch mit dem Luftdruckmeißel behauen wurden. Die Staubmenge pro cbm betrug 20 mg. Ein anderer Versuch Nr. 1, während dessen Dauer nur große Gußstücke roh abgeputzt wurden, lieferte 118 mg Staub pro cbm. Die übrigen Staubbestimmungen (siehe Nr. 2, 3, 8, 15, 16, 17) in Großputzereien ergaben etwa 50 bis 87 mg Staub pro cbm mit einem Gehalt an Glühbeständigem von 82 bis 95%. Versuch Nr. 18 ist insofern interessant, als kurz nach Beginn etwa $^2/_3$ der Arbeiter die Arbeit einstellten und zur Versammlung auf den Hof gingen, während etwa 10 Arbeiter sich ab und zu unterhaltend, nicht mit voller Kraft weiterarbeiteten. Die Staubentwicklung sank sichtlich und es ergaben sich auch nur 18,7 mg statt 87,2 mg Staub pro cbm bei Vollbetrieb. Schade, daß es nicht möglich ist, bei jedem Arbeiter ein Staubdiagramm aufzunehmen, um die Arbeitsintensität verfolgen zu können. Hier würden ebenso interessante Erscheinungen für den einzelnen auftreten, wie für die Gesamtbelegschaft an der Kilowattstundenkurve eines Kraftwerkes, das Maschinen in Betrieben speist, deren maschinell arbeitende Belegschaft unruhig ist und sich viel über die Tagesereignisse unterhalten muß.

Die Staubverhältnisse in den Kleinputzereien, welche kein Sandstrahlgebläse mit rotierender Scheibe für kleine Gußstücke besitzen, sind besser. Unter Nr. 4 und 5 sind Versuche an zwei verschiedenen Tagen geschildert. Diese Putzereien waren bereits modern eingerichtet. Es wurden dort neben dem Abputzen kleiner Gußstücke durch Abschleifen der Nähte auf Korundscheiben auch größere auf Rosten liegende Gußstücke vom Formsand befreit, wobei der über den Rosten entstehende Staub sofort nach unten abgesaugt wurde. Nr. 10 gibt den Befund in einer alten Putzerei, einem niedrigen kleinen Raum, wieder, wo kleine und größere Stücke geputzt

Tabelle II. Staubbestimmungen in der Eisenindustrie.

1 Lfde. Nr.	2 Raumart	3 Tag der Untersuchung	4 Angesaugte Luftmenge cbm	5 gewogen mg	6 mg Staub pro cbm	7 Glührückstände von Spalte 5 mg	8 Glühbeständiges pro cbm	9 Der Staub besteht aus % Glühbeständigem	10 Bemerkungen
1	Großputzerei . . .	21. 3. 23.	2,0	236,4	118,2	201,0	100,5	85,0	Rohabputz großer Lokomotivzylinder. Starker merkbarer Staub.
2	Großputzerei . . .	21. 3. 23.	2,0	132,0	66,0	104,5	52,3	79,2	Weit weniger Staub merkbar, da jetzt nur mit Druckluftmeißel Nähte behauen werden.
3	Großputzerei . . .	22. 3. 23.	2,0	124,5	62,3	100,3	50,2	80,6	Wie vorstehend, nur Feinputz.
4	Kleinputzerei . .	23. 3. 23.	4,0	142,3	35,6	116,3	29,1	81,7	Mittelgroße Halle. Rohputz mit mechanischer Staubabsaugevorrichtung, Putzen auf Entlüftungsrosten.
5	Kleinputzerei . . .	24. 3. 23.	4,0	112,8	28,2	90,5	22,6	80,1	Feinputz, Behämmern, Abschleifen kl. Stücke.
6	Großputzerei . . .	5. 10. 23.	4,0	80,2	20,0	73,0	18,2	91,0	Große Halle, kaum Staub sichtbar, 4 Gußstücke behauen.
7	Formerei	8. 10. 23.	4,0	48,5	12,1	37,5	9,4	77,7	Vorstehende Halle, jedoch im Teil, wo nur geformt wird.
8	Große Stahlputzerei	11. 10. 23.	2,0	135,8	67,9	128,9	64,4	94,9	Große Halle, Rohputz von großen Blöcken, viel Staub sichtbar.
9	Kleingraugießerei, Formengießen . .	9. 10. 23.	4,0	102,8	25,7	72,7	18,2	70,8	Großer mittelhoher Raum.
10	Kleinputzerei (ohne Sandstrahlgebläse)	5. 10. 23.	2,0	282,0	141,0	278,8	139,4	98,9	Schleifen an Scheiben, Abschlagen von Formsand von mittleren Stücken.
11	Kleinputzerei (mit Sandstrahlgebläse)	9. 10. 23.	1,0	334,8	334,8	324,7	324,7	97,0	Nebenraum von 10. Großer Staub dringt aus der Maschine.
12	Kleinputzerei (mit Sandstrahlgebläse)	9. 10. 23.	1,0	453,9	453,9	448,4	448,4	98,8	Desgleichen. Sichtbare Staubentwicklung viel stärker. Bei anhaltender Arbeit kaum durchzusehen.
13	Metallgießerei, auch Putzerei . .	11. 10. 23.	4,0	109,5	27,4	94,6	23,6	86,1	Hohe Halle. Staub namentlich bei Messingguß. Luft reinigt sich bald wieder.
14	Metallputzerei . .	11. 10. 23.	2,0	40,6	20,3	33,8	16,9	83,3	Putzen und Schleifen von Metallstücken. Großer Raum.
15	Großputzerei . . .	1. 11. 23.	4,0	206,2	51,5	174,4	43,6	84,7	Putzen der mit Formsand umgebenen Stücke.
16	Großputzerei . . .	1. 11. 23.	2,1	67,9	32,3	55,5	26,4	81,7	Wie vorstehend, jedoch gleich nach der Arbeitspause.
17	Großputzerei mit Beize	2. 11. 23.	2,1	183,1	87,2	156,0	74,3	85,2	Rohes Putzen und Abstauben mit Druckluft.
18	Großputzerei mit Beize	2. 11. 23.	2,1	39,3	18,7	32,0	15,2	81,3	Es arbeiten nur ⅓ der Arbeiter.
19	Kleinputzerei . .	5. 11. 23.	4,2	144,2	34,3	107,4	25,6	74,6	46 Mann arbeitend, auch an Schleifscheiben. Sandstrahlgebläsemaschine nicht in Betrieb.
20	Kleinputzerei . . .	6. 11. 23.	4,2	197,6	47,0	163,0	38,8	82,6	Wie oben, jedoch Sandstrahlgebläse in Gang.
21	Metallputzerei . .	6. 11. 23.	2,1	35,8	17,0	35,2	16,8	98,8	2 Mann. Kleiner Raum. 1 Mann klopft ab, 1 Mann schleift ab.

wurden. Die sich entwickelnden Staubmengen sind in den ausgesprochenen Kleinputzereien fast gleichbleibend, etwa 30 bis 45 mg pro cbm. Nur wenn im gleichen Raum noch rotierende Sandstrahlgebläse aufgestellt sind, vergrößert sich die pro cbm enthaltene Staubmenge unter Umständen ungeheuer. So zeigt Versuch Nr. 11 und 12 die Wirkung, welche Sandstrahlgebläse trotz teilweiser Ummantelung ausüben können, wenn sie noch dazu in niedrigen Räumen Aufstellung finden. Der Filterapparat war zur Vorsicht wegen darauf spritzender Sandkörnchen etwa 1 m von der Gebläsemaschine entfernt hinter einem breiten Pfeiler angebracht. Der hohe Prozentgehalt an Glühbeständigem (Spalte 9) zeigt, daß fast der ganze gesammelte Staub aus Sand bestand.

Der Vollständigkeit halber sind noch Staubbestimmungen in zwei Formereien bzw. Gießereien (Nr. 7 und 9) gemacht worden, deren Staub, wie zu erwarten war, prozentual bedeutend weniger an glühbeständigen Stoffen enthält. Nr. 13, 14 und 21 geben ein Bild von den Staubverhältnissen in Metallgießereien bzw. Putzereien.

Um kennen zu lernen, wie sich der Staub in einer Großputzerei zusammensetzt, wurde eine Gesamtanalyse von einer größeren durch Absetzen aus der Luft gewonnenen Staubmenge ausgeführt, die folgende Werte ergab:

Kieselsäure	54,0%
Eisen	19,1%
Glühverlust	19,3%
Kalzium Magnesium, als Karbonat	5,6%
Mangan	1,8%

Das in der Gelbgießerei (siehe Nr. 13) gewonnene Staubfilter enthielt etwa 70% Zinkoxyd, ein Befund, der für die Klärung der Gießfieberfrage nicht uninteressant ist.

Es dürfte nicht unangebracht sein, auch hier im Anschluß an die gegebenen Ausführungen einige in bezug auf die Staubbeseitigung gemachte Erfahrungen kurz mitzuteilen.

Das Putzen auf Rosten, an die sich nach unten Abzugskanäle anschließen, vermindert die Staubentwicklung ganz beträchtlich im Gegensatz zum Putzen der Stücke auf altem Formsandgrund. Erfahrungen, die vergleichend auf Grund der sichtbaren Staubentwicklung gewonnen wurden, ließen erkennen, daß bei Kleinputzereien niedrige Räume trotz Staubabsaugevorrichtungen weit mehr verstauben als hohe. Rotierende Sandstrahlgebläse, die zum Putzen von kleinen Gußstücken überall bereits Verwendung finden, erhöhen bei ihrer bisherigen Konstruktion den Staubgehalt der Raumluft stets beträchtlich und sollten nicht in allgemeinen Arbeitsräumen, sondern für sich am besten in offener Halle Aufstellung finden.

Stickstoffumsatz bei der Denitrifikation.

Von

Dr. Adolf Seiser und Dr. Ludwig Walz.

(Aus der Biologischen Versuchsanstalt für Fischerei zu München.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 28. Oktober 1924.)

Den Anlaß zu folgenden Untersuchungen gab eine praktische Teichdüngungsfrage: Ist es zweckmäßiger, den Salpeter in häufigen kleinen Gaben oder die Gesamtdüngungsmenge auf einmal zu verabreichen? Diese Frage ist selbstverständlich nicht einseitig vom bakteriologischen Standpunkt zu lösen, vielmehr muß die Salpeterwirkung auf die gesamte Organismenwelt und der Einfluß der Nitratsalze auf die leblose Materie in den Kreis der Betrachtungen gezogen werden. Die nachstehenden Ausführungen beschränken sich nur auf ein Teilgebiet aus dem bakteriologischen Fragenkomplex, nämlich auf Untersuchungen über die Bedeutung des Salpeters für die Denitrifikanten und die Stickstoffentbindung aus verschiedenen Salpetergaben. In Hinblick auf die bisherigen Forschungsergebnisse erschien es zweckmäßig, diese Vorgänge sowohl in der modifizierten Giltayschen Nährlösung als auch unter Beigabe einer zweiten Stickstoffquelle zu verfolgen.

Zunächst sei bezüglich des verwendeten Bakterienstammes einiges Wissenswerte vorausgeschickt. Aus einem mit Molchen besetzten Aquarium ergab die Aussaat einer entsprechend verdünnten Wasserprobe auf Agar fast durchwegs gleichartige, gelbgrüne Kolonien. Der Gelatinestich einer solchen Kolonie wurde langsam verflüssigt, Pyozyanin konnte mit Chloroform nicht ausgeschüttelt werden. Nach einigen Überimpfungen blieb die Verflüssigung der Gelatine aus. Bei einer Kontrolle auf Reinheit des Stammes entwickelten sich nun in ganz überwiegender Anzahl nicht verflüssigende, darunter aber auch einzelne verflüssigende Kolonien. Wie die weitere Untersuchung lehrte, handelte es sich um eine Mischkultur eines denitrifizierenden Pyozyaneus- und eines gleichfalls denitrifizierenden Putidumstammes. Die rasch verflüssigende Reinkultur des Pyozyaneus bildet schönen blaugrünen Farbstoff bei stets positiver Pyozyaninreaktion. Offenbar war in der Mischkultur durch den überwuchernden Putidumstamm Verflüssigung und Farbstoffbildung verhindert worden. Betreffs der Pyozyaninbildung steht dieser Fall nicht vereinzelt da. Mühsam und

Schimmelbusch (1) haben bewiesen, daß Pyozyaneus in der Lebensgemeinschaft mit einer Reihe von Bakterien und Pilzen sein Farbstoffproduktionsvermögen ganz oder fast ganz verliert. Für die folgenden Versuche wurde der Putidumstamm verwandt, einerseits wegen der weiten Verbreitung der Fluoreszenten in unsern Gewässern, anderseits wegen der Neigung des Pyozyaneus zur Autolyse, die sich bei quantitativen Versuchen störend erweisen konnte.

Den Nachweis, daß der Putidumstamm von Pyozyaneuskeimen gereinigt war, lieferte das Verhalten bei Bruttemperatur. Während Pyozyaneus bei 36 bis 37° noch kräftig wuchs und denitrifizierte, blieben die mit Putidum beimpften Röhrchen bei dieser Temperatur dauernd klar, gleichgültig, ob die Giltaysche Nährlösung mit verschiedenen Salpeterdosen, ob Salpeterbouillon oder gewöhnliche Bouillon als Nährboden diente. Nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank war die Entwicklungsfähigkeit der Keime gänzlich erloschen. Denn die nach diesem Zeitpunkt in Zimmertemperatur zurückversetzten Röhrchen blieben auch nach Wochen ungetrübt, während die Kontrollen ausgezeichnetes Wachstum zeigten. Ein Serienversuch führte dann zu folgendem Ergebnis: Die Röhrchen wurden, in Zimmertemperatur zurückversetzt, umso später getrübt, je länger sie bebrütet waren. Nach einer mehr als 16- bis 18-stündigen Einwirkung der Bruttemperatur blieben sie dauernd klar.[1]) Bevor die Versuchsröhrchen bebrütet wurden, standen sie nach der Beimpfung noch zwei Stunden bei Zimmertemperatur, um die Shockwirkung der Übertragung abklingen zu lassen.

Gegenüber der Temperatur zeigen die verschiedenen Stämme der Fluoreszensgruppe ein wechselndes Verhalten. Daß die verflüssigende Art bei Bruttemperatur nicht gedeiht, ist in der Literatur wiederholt erwähnt, u.a. bei Künnemann (2) und bei Müller (3). Wisse Beene Luxwolda (4) fand eine ausgesprochen psychrophile Art. Über die desinfizierende Wirkung der Bruttemperatur sind uns keine Angaben bekannt. Das schnelle Verschwinden aus dem Tierkörper (5) mag mit der Empfindlichkeit gegenüber der Bruttemperatur in Beziehung stehen. Für Fluor. liqu. liegt die optimale Wachstumstemperatur nach Maassen (6) zwischen 26 und 30° C, für Bact. put. nach Lehmann-Neumann (5) zwischen 25 und 30°. Diese Angaben decken sich mit unseren eigenen Befunden. Trotzdem also Temperaturen von 36 bis 37° C in längstens einem Tage schon abtötend wirken, liegt das Optimum der Vermehrung über Zimmertemperatur.

Die diagnostischen Merkmale unseres Stammes sind kurz folgende: Das Stäbchen ist lebhaft beweglich und gramnegativ. Im stark getrübten Kondenswasser einer 12stündigen Schrägagarkultur schwankt die Länge zwischen 1 bis 3 μ, die Breite bewegt sich um ca. 0,4 μ. Die Agarstrichfläche überzieht ein üppiger Belag, feinkörnig, matt glänzend, mit erhabenen Rändern. Die Kolonien erreichen bei Zimmertemperatur bereits nach 24 Std. einen Durchmesser von 1 mm, nach 48 Std. einen solchen

1) Eine Auflösung der Bakterien liegt nicht vor. Denn bereits getrübte Röhrchen behalten bei Bruttemperatur ihre Trübung bei.

von 2½ mm. Sie breiten sich in der Folge noch weiter aus als flache, weißlich-grünliche, glänzende Scheiben unter Diffusion des gelbgrünen Farbstoffs in das Nährsubstrat. Im mikroskopischen Bild zeigt die Kolonie nach 24 Std. einen leicht gewellten und mitunter auch gekerbten Rand, nach 48 Std. tritt die feinkörnige Beschaffenheit deutlicher hervor, gleichzeitig wird das Zentrum dunkler, gelbbräunlich, verfärbt.

Auf der Gelatineplatte wachsen die Kolonien rund erhaben, weißlichgrün im auffallenden, fast ohne Eigenfarbe im durchfallenden Licht. Nach 3 Tagen beträgt der Durchmesser 1½ bis 2 mm. Bei Vergrößerung ist der Rand meist glatt, zuweilen auch gewellt und gelappt. Später nimmt das Innere der Kolonie, insbesondere der Mittelpunkt. eine bräunliche Färbung an, und diese dunkleren Partien lassen mitunter eine sehr feinkörnige Struktur noch eben erkennen. Der Gelatinestich ist fadenförmig, die weißlich-gelbe, glänzende Auflagerung gelappt und erhaben. Eine Verflüssigung ist nie beobachtet worden.

In der Bouillon üppiges Wachstum mit Häutchenbildung, unter diffuser Trübung und Bildung eines fadenziehenden Bodensatzes. Stets zeigen die gelb-grün verfärbten Kulturen, besonders am Flüssigkeitsrand, die grüne Fluoreszenz. Die Indolprobe war immer negativ.

Bezüglich der Fähigkeit der Fluoreszenz-Pyozyaneusgruppe, aus Salpeter elementaren Stickstoff zu entwickeln, liegen in der Literatur bereits zahlreiche Beobachtungen vor. Für Pyozyaneus wurde das Stickstoffentbindungsvermögen zuerst von Sewerin (7), für die verflüssigende Fluoreszenz von Künnemann (2), für die nicht verflüssigende von Van Iterson jr. (15 zit.) nachgewiesen. Ebensowenig wie bisher eine einwandfreie Scheidung der Fluoreszenz- und Pyozyaneus-Varietäten auf Grund des morphologischen, serologischen und kulturellen Verhaltens gelang, ebensowenig erwies sich die denitrifizierende Kraft als ein Merkmal, das in diagnostischer Hinsicht verwertbar wäre. Während Weißenberg zahlreiche Fluoreszentenstämme vergebens untersuchte, hat später Wolf (5) diese Fähigkeit des öfteren festgestellt und auch Maassen (6) unter sieben Fluoreszenzstämmen zwei denitrifizierende gefunden. Seither haben sich die positiven Befunde so gehäuft, daß das Denitrifikationsvermögen als weit verbreitete Eigenschaft der Fluoreszenten zu gelten hat. Wir verweisen aus neuerer Zeit auf die Veröffentlichungen von Trommsdorff (8) und Lantzsch (9). Nach ersterem denitrifizierten sämtliche 27 Pyozyaneusstämme, ein großer Teil der Fluoreszenz- und auch die meisten Putidumstämme, nach letzterem die sämtlichen geprüften Fluoreszenzstämme. Eine exakte Beweisführung setzt allerdings den analytischen Nachweis der Stickstoffverluste voraus unter Ausschluß von Nitritzersetzung durch Säurebildung. Anderseits verläuft die Denitrifikation bei kleinen Salpetergaben nicht immer unter augenfälliger Schaumentwicklung, eine Tatsache, auf die schon von Löhnis (10) hingewiesen wurde und die wir aus eigener Erfahrung bestätigen können.

Als Nährmedium für unsere Versuche diente eine Lösung von folgender Zusammensetzung, die wir kurz als Stammlösung bezeichnen wollen:

5,0 g Zitronensäure
2,0 g K_2HPO_4
2,0 g $MgSO_4$
0,2 g $CaCl_2$
Einige Tropfen $FeCl_3$-Lösung (5%)

} Zugabe von KOH bis zur schwach alkalischen Reaktion, dann aufgefüllt auf 1000 ccm mit Aq. dest.

Als zweite Stickstoffquelle wurde bei Bedarf Asparagin in einer Konzentration von 0,1% verwendet. Das Asparagin wurde in diesem Falle, mit KOH neutralisiert, mit der Stammlösung zusammengegossen und dann erst wurde auf 1000 ccm aufgefüllt. Nach Verteilung der jeweiligen Nährlösungen mittels Pipette wurden die abgewogenen Salpetermengen in Substanz den einzelnen Kolben beigefügt.

Statt $NaNO_3$ wurde KNO_3 gewählt, weil nach Maassen (6) der unserm Stamm verwandte Pyozyaneus KNO_3 besser als die äquivalente Menge $NaNO_3$ vertrug und auch nach Sewerins (7) Angaben das Kalisalz stets in größeren Mengen reduziert wurde als das Natronsalz. Aus theoretischen Gründen schien es verlockend, die Versuche statt mit Nitraten mit Nitriten durchzuführen, um den Vorgang der Nitratreduktion auszuschalten, der in mancher Hinsicht das Wesen des Denitrifikationsprozesses verschleiert. Damit hätten wir uns jedoch zu weit von unserer praktischen Fragestellung entfernt und den natürlichen Bedingungen zu wenig Rechnung getragen. Denn bei der Desoxydation des Salpeters bis zum freien Stickstoff häuft sich das intermediar gebildete Nitrit nicht in größeren Mengen an; dies geht aus den quantitativen Untersuchungen von Braun Fred (11) und Franzen und Löhmann (12) hervor.

Wir prüften auf Nitrit mit dem Grießschen Reagens, auf Nitrat mit Diphenylamin-Schwefelsäure nach vorhergehender Zerstörung des Nitrits durch Kochen mit Chlorammonium. Die Kolben wurden stets auf gleiche Weise beimpft: eine Öse von einer 14stündigen Schrägagarkultur (25° C) wurde in 10 ccm der Stammlösung aufgeschwemmt. Je 0,2 ccm dieser Aufschwemmung wurden in die Kolben übertragen. Bei den späteren quantitativen Versuchen wurde dies Verfahren etwas modifiziert, insofern eine Öse statt in 10 ccm in 100 ccm der Stammlösung aufgeschwemmt wurde. Dieser Modifikation lag die Absicht zugrunde, mit dem Impfmaterial keine Stickstoffverbindungen zu übertragen, die bezüglich ihres Nährwertes oder ihrer Menge in Betracht zu ziehen waren.

Der folgende Versuch mit 100 ccm Nährlösung (Stammlösung +0,1% Asparagin) kennzeichnet den Ablauf der Salpeterzerstörung bei verschiedenen Salpeterdosen. Die Schichthöhe der Nährflüssigkeit betrug 3,9 cm, Temperatur 26° C.

Tabelle I.

+ bezeichnet positiven, — negativen Ausfall der Reaktion.

Salpeterdosis	Nitratnachweis						Nitritnachweis					
	0,1%	0,2%	0,3%	0,4%	0,5%	1,0%	0,1%	0,2%	0,3%	0,4%	0,5%	1,0%
nach 24 Stunden	Spur	Spur	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+
„ 48 „	—	—	—	+	+	+	Spur	+	+	—	+	+
„ 72 „	—	—	—	—	—	+	—	—	Spur	—	+	+
„ 96 „	—	—	—	—	—	+	—	—	—	Spur	+	+
„ 100 „	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	Spur	+

Die Wachstumsintensität, beurteilt nach der Trübung der Nährlösung, zeigt bei den niederen Salpetergaben keine augenfälligen Unterschiede, aber von 1% Salpeter an wird die Zellvermehrung sichtlich verzögert, noch mehr bei 1,5% und 2% Salpeter. Bei den niederen Konzentrationen sammelten sich die ersten Gasblasen nach ca. 24 Std. am Flüssigkeitsrand, nach 48 Std. waren die Kulturen mit einer Schaumschichte überzogen, die an den folgenden Tagen zunahm, entsprechend den steigenden Salpeterdosen, und bei 0,5% Salpeter fast den Wattebausch erreichte. Bei den Kolben mit 1%, 1,5% und 2% Salpeter kommt die wachstumhemmende Wirkung hoher Konzentrationen auch in der zunehmend geringeren Schaumentwicklung zum Ausdruck. Die Wachstumverzögerung ist gerade in den ersten 24 Std. am deutlichsten zu verfolgen, später verwischen sich die Unterschiede mehr und mehr.

Bei einer Salpeterdosis über 0,5% blieb die Nitritreaktion dauernd positiv. Wie orientierende Versuche zeigten, liegt die Ursache für den Stillstand der Gärung zunächst in der Erschöpfung des Energiematerials. Bei neuer Zufuhr oder höherer Anfangskonzentration der Kohlenstoffquelle werden auch noch größere Mengen von Salpeter vergoren, doch liegt die Grenzkonzentration unter 1% KNO_3.[1]) Wir haben diese Frage nicht weiter verfolgt und verweisen auf Versuchsergebnisse von Caron (13), der die Mengenverhältnisse von Kohlenstoffquelle und Salpeter in ihrer wechselseitigen Beziehung näher beleuchtet hat.

In den beiden folgenden Tabellen wird der zeitliche Verlauf der Denitrifikation bei verschiedener Stickstoffernährung verglichen. In dem einen Fall stand den Bakterien nur Salpeter-, im anderen Salpeter- und Asparaginstickstoff zur Verfügung. Als Kontrolle diente ein Kolben mit Asparagin ohne Salpeter. Um gleichzeitig den Einfluß verschiedener Temperaturen zu ermitteln, standen die Kolben der Tabelle II bei 25° C, die Kolben der Tabelle III bei Zimmertemperatur (ca. 17 bis 18° C).

Wir finden hier die in der Literatur stets wiederkehrende Angabe bestätigt, daß höhere Temperaturen den Ablauf des Denitrifikationsprozesses beschleunigen. Diese Beschleunigung geht parallel mit der größeren Wachstumsgeschwindigkeit und der damit verbundenen rascheren Sauerstoffzehrung.

Tabelle II. (25° C.)

	Nitratnachweis							Nitritnachweis						
Salpeter	0,1 %	0,2 %	0,3 %	0,1 %	0,2 %	0,3 %		0,1 %	0,2 %	0,3 %	0,1 %	0,2 %	0,3 %	
Asparagin				0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %				0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
Nach 24 Stdn.	+	+	+	+	+	+	—	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	Spur	—
„ 48 „	—	—	+	—	—	—	—	+	+	+	—	+	+	—
„ 72 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	Spur	—
„ 96 „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

1) Diese Angabe gilt nur für die speziellen Versuchsbedingungen. Es liegt uns ferne, auf Grund dieser Feststellung ein Urteil über die „Denitrifikationskraft“ unseres Stammes abzugeben, wie das so oft geschieht. Jede Änderung in der Zusammensetzung der Nährlösung bedingt auch eine Änderung dieses „Denitrifikationsvermögens“.

Tabelle III (Zimmertemperatur).

Salpeter / Asparagin	Nitratnachweis 0,2 %	0,4 %	0,2 % / 0,1 %	0,4 % / 0,1 %	0,1 %	Nitritnachweis 0,2 %	0,4 %	0,2 % / 0,1 %	0,4 % / 0,1 %	0,1 %
Nach 24 Stunden	+	+	+	+	—	Spur	Spur	Spur	Spur	—
„ 48 „	+	+	—	+	—	+	+	+	+	—
„ 72 „	+	+	—	+	—	+	+	—	+	—
„ 96 „	—	+	—	Spur	—	+	+	—	+	—
„ 120 „	—	+	—	—	—	+	+	—	+	—
„ 144 „	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—
„ 168 „	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—

Die Salpeterkolben mit Asparaginzusatz waren durchwegs stärker getrübt als die Parallelkolben ohne Asparagin und das Schwinden von Nitrat und Nitrit wurde, wie besonders aus Tabelle III zu ersehen, durch einen solchen Zusatz gefördert. Die Prüfung bei Versuch II hätte offenbar in kürzeren Intervallen erfolgen müssen, um die Unterschiede deutlicher hervortreten zu lassen. Hugo Fischer (14) berichtet, keine Unterschiede in der Geschwindigkeit der Denitrifikation gefunden zu haben, wenn Lösungen mit und ohne Asparagin verglichen wurden. Diese Behauptung kann, soweit sie sich auf den zeitlichen Abbau des Salpeters beschränkt, zum mindesten nicht Anspruch auf Allgemeingültigkeit erheben. Inhaltlich ist sie, wie später ausgeführt wird, ohnehin nicht aufrecht zu erhalten.[1])

Der Denitrifikation geht stets, auch bei Versuchen mit verschiedenen Stickstoffquellen, die intermediäre Bildung von Nitrit voraus. Abgesehen von wenigen Ausnahmen[2]) herrscht in den Mitteilungen aller Autoren Übereinstimmung hinsichtlich dieser Auffassung. Anders verhält es sich mit der Frage der Ammoniakbildung aus Salpeter. Nach Maassen(6) ist die Nitritbildung die erste, die Ammoniakbildung die zweite Phase des Stickstoffassimilationsprozesses. Er wies Ammoniak im Kulturdestillate nach und Lantzsch (9) kam neuerdings zum gleichen Ergebnis, allerdings ohne genauere Angabe der Methodik. Behn (15) bekennt sich in seinem Sammelreferat zu dem Standpunkt, daß es jedenfalls noch unentschieden sei, ob die „Eiweißbildung" eine Reduktion der Stickstoffsäuren zu Ammoniak zur Voraussetzung habe. In welcher Form der Stickstoff von den Denitrifikanten assimiliert wird, obschon der Salpeterstickstoff oder erst dessen Reduktionsstufen die unmittelbare Stickstoffnährquelle bilden, ist also zurzeit noch eine offene Frage. Daß Nitrite für sich allein als Stickstoffquelle dienen können, ist schon wiederholt bewiesen worden. Unter den Denitrifikanten sind sogar Stämme beschrieben, die nur in Symbiose mit Nitritbildnern zu wachsen vermögen, falls lediglich Nitrate als Stickstoffverbindungen zur Verfügung stehen.

Die zur Stütze der Ammoniakhypothe bisher angestellten Versuche können keinen Anspruch auf Beweiskraft erheben. Bezüglich der Folgerungen von Sewerin (7) muß auf die Originalabhandlung verwiesen werden. Maassen (6), der sich den Ammoniaknachweis angelegen sein

1) S. Fußnote 1) S. 200.
2) S. Sewerin (7) und Künnemann (2).

ließ, berichtet selbst, daß sowohl bei denitrifizierenden wie auch bei nitritanhäufenden Bakterien Ammoniak gewöhnlich nicht festgestellt werden konnte, bei letzteren auch nicht auf der Höhe und am Ende des Wachstums. Trotzdem glaubt der Autor annehmen zu müssen, daß das salpetrigsaure Salz zu Ammoniak reduziert worden sei, allerdings nur in so verschwindender Menge, als es jeweils zum Aufbau der Leibessubstanz benötigt war. Als die exakteste Methode zur Entscheidung dieser Frage empfahl Maassen den Ammoniaknachweis im Kulturdestillat. Damit ist jedoch bei positivem Befund über die Quelle der Ammoniakbildung noch nichts ausgesagt. Gerade bei einer Versuchsdauer von 4 bis 10 Wochen, also reichlich alten Kulturen, wie sie Maassen prüfte, liegt der Verdacht sehr nahe, daß Bakterienzerfallsprodukte die Ursache der Ammoniakentstehung waren bzw. die überlebenden Bakterien die autolysierten Zellsubstanzen wieder selbst unter Ammoniakbildung zersetzten.

Wir haben wiederholt Kulturen von verschiedenem Salpetergehalt mittels Neßlers Reagens auf Ammoniak geprüft, und zwar täglich bis zur vollendeten Denitrifikation, ohne jemals eine positive Reaktion zu erhalten. Die Prüfung der Kolben mit Asparaginzusatz ergab dagegen schon nach 24 Std. eine stark positive Reaktion, deren Intensität sich zusehends steigerte und erst gegen Ende der Denitrifikation wieder schwächer wurde. Den Angaben Maassens (16) folgend suchten wir unser Ergebnis mit der Methode des Autors zu kontrollieren. Je 20 ccm der dichtgetrübten Bakterienkultur (mit KNO_3 als einziger N-Quelle) wurden mit 250 ccm Wasser versetzt und 10 ccm $n/_5$ Sodalösung oder 5 g Baryumkarbonat zugefügt. Als Vorlage diente Neßlers Reagens, wiederholt auf seine Zuverlässigkeit geprüft. Nach $1\frac{1}{2}$stündiger Destillation wurde der Versuch ergebnislos abgebrochen. Es gelang uns also auch auf diesem Wege nicht, Ammoniak in der Kulturflüssigkeit nachzuweisen.

Für die folgenden quantitativen Versuche wurde der Salpeter umkristallisiert und das verwandte Asparagin auf seinen N-Gehalt geprüft. Für 0,17285 g Asparagin ergab sich ein N-Gehalt von 0,03157g. Auf $C_4H_8N_2O_3 \cdot H_2O$ waren berechnet 18,66% N, tatsächlich gefunden wurden 18,23%. Das Präparat war demnach als rein anzusehen.

Die Versuche wurden alle mit 200 ccm Nährflüssigkeit durchgeführt, da sich diese Menge als notwenig erwies, um einwandfreie Analyseresultate zu erhalten. Vorbedingung ist natürlich die Gleichheit aller verwendeten Erlenmeyerkolben (à 300 ccm, also Schichthöhe der Nährflüssigkeit 4,2 cm), da mit Änderung der Schichthöhe oder des Durchmessers der Flüssigkeitsoberfläche der Denitrifikationsprozeß beeinflußt werden muß.

Die folgende Versuchsreihe diente der Feststellung der Stickstoffverluste aus verschiedenen Salpetergaben bei Gegenwart einer zweiten Stickstoffquelle (0,1% Asparagin).

In orientierenden Vorversuchen wurde der Beweis erbracht, daß stets mehr Stickstoff entbunden wurde, als dem Stickstoff des zugesetzten Salpeters entsprach. In den Kolbenhals eingehängte Lakmusstreifen wurden gebläut. Neben dem freien Stickstoff aus dem Salpeter ging eine gewisse Menge Ammoniakstickstoff zu Verlust; gerade die Fluoreszens-

und Pyozyaneusarten sind ja als kräftige Ammoniakbildner bekannt. Im folgenden Versuche wurden deshalb, um auch die Stickstoffverluste in den salpeterfreien Kontrollkolben zu bestimmen, zwei beimpfte und zwei unbeimpfte Kontrollen zum Vergleiche herangezogen.

Tabelle IV.

Stickstoffverbindungen der Nährlösung	Nach der Denitrifikation gefundener N in mg		Gefundener N in mg im Mittel	
0,1 % Asp. + 0,2 % KNO_3	36,68	37,10	36,89	Versuchs-kolben mit Salpeter
0,1 % Asp. + 0,4 % KNO_3	35,42	35,21	35,37	
0,1 % Asp. beimpft . . .	35,56	35,17	35,37	Kontroll-kolben ohne Salpeter
0,1 % Asp. unbeimpft . .	38,43	38,29	38,36	

Die Nährlösung mit 0,1% Asparagin wurde mittels Pipette auf die einzelnen Kolben verteilt. Wie aus der Tabelle zu ersehen, enthielten die Kolben etwas mehr Asparaginstickstoff als dem errechneten Asparaginstickstoff in einer Konzentration von 0,1% entspricht. Für unsern Versuchszweck ist dieser Fehler belanglos, da ja die unbeimpften Kontrollkolben zum Vergleiche dienen.

Ein weiterer Versuch unter den gleichen Bedingungen ergab nach der Denitrifikation

35,03 mg N für den Versuchs-, 35,17 mg N für den beimpften Kontrollkolben.

Diese Resultate decken sich im allgemeinen mit den Versuchsergebnissen verschiedener Autoren. Weißenberg (17) fand in einer Nährlösung mit Ammoniumnitrat den Salpeterstickstoff quantitativ entbunden. Pfeiffer und Lemmermann (18) benützten als Nährmedium Salpeterbouillon. Die Kolben enthielten zu Beginn des Versuches 710 mg Bouillonstickstoff, nach beendeter Denitrifikation 719,6 bzw. 696 mg. Da den einzelnen Versuchen keine Kontrollen beigegeben waren, die unter den gleichen Verhältnissen analysiert wurden, müssen kleinere Differenzen hier unberücksichtigt bleiben. In elementarer Form fanden sich 94,12%, 95,32% und bei einem dritten Versuch 97,11% des zugesetzten Salpeterstickstoffs wieder.[1]) Man darf also, wie Maassen sagt, im allgemeinen als feststehend annehmen, daß bei Anwesenheit gut ernährender N-haltiger organischer Substanzen der Nitratstickstoff nicht oder nur in verschwindendem Maße zum Aufbau der Bakterienleibessubstanz verwendet wird. Es liegt kein Anlaß vor, diese Behauptung nicht auch auf anorganische N-Verbindungen auszudehnen, wie die Untersuchungen von Weißenberg beweisen.

Es wäre von großem theoretischen Interesse, durch exakte Gasanalysen festzustellen, ob nicht tatsächlich der gesamte Salpeterstickstoff unter den gegebenen Verhältnissen als elementarer Stickstoff wieder zu finden wäre. Wenn wir unter dieser Voraussetzung unsere Versuchsresul-

1) Die Analysenwerte zeigen auch unter sich viel zu große Schwankungen, um sie als Unterlagen für Betrachtungen in unserem Sinne verwenden zu können.

tate betrachten, so ist es auffallend, daß bei einem Zusatz von 0,2% Salpeter um $1\frac{1}{2}$ mg mehr Stickstoff zurückblieb als in den beimpften Kontrollen. Ein weiterer Versuch mit 0,125% Salpeter ergab 35,44 mg N für den Versuchskolben und 35,04 mg N für die Kontrolle, also eine geringere Differenz. Man sollte eigentlich erwarten, daß bei Salpeterzusatz, der das Wachstum offensichtlich begünstigt, auch mehr NH_3 gebildet werde. Sewerin (7) nimmt ebenfalls bei Gegenwart von Nitraten eine gesteigerte Produktion von Ammoniak an.

Vielleicht ist die Ursache für diese Differenz in einem versuchstechnischen Fehler gelegen. Sämtliche Kolben wurden gleichzeitig analysiert, obwohl die Kolben mit 0,2% Salpeter früher denitrifiziert hatten als jene mit 0,4%. Vom Zeitpunkt vollendeter Denitrifikation bis zum Zeitpunkt der Analyse boten die Kolben mit 0,2% Salpeter den Bakterien zweifellos schlechtere Lebensbedingungen als die Kontrollen, besonders wegen der Anhäufung des kohlensauren Alkali. Bei den Kolben mit 0,4% Salpeter besteht die Möglichkeit, daß die größere Menge des verfügbaren Sauerstoffs gegenüber den toxischen Schädigungen ausgleichend wirken konnte. Zur Stütze dieser Anschauung verweisen wir auf den folgenden Zählversuch.

Tabelle V. Keimzahlen pro 1 ccm.

		0,4% Salpeter		Kontrollen		Nitrat	Nitrit
I	Versuchsbeginn	59500	55500	57000	63000	+	—
II	Nach 23 Stdn.	72 Mill.	61 Mill.	19 Mill.	18 Mill.	+	+
III	„ 40 „	1212 „	1344 „	610 „	756 „	—	+
IV	„ 120 „	981 „	911 „	1468 „	1675 „	—	+

Für diesen Versuch wurde ursprünglich eine größere Anzahl von Kolben beimpft und zur weiteren Zählung diejenigen Parallelkolben ausgewählt, deren Einsaatzahlen die beste Übereinstimmung zeigten. Um auch verspätete Kolonien zu erfassen, erfolgte erst nach 48 Std. die endgültige Zählung. Wie sich zeigte, war dieser Zeitraum reichlich genug bemessen; nur bei der letzten Zählung (nach 120 Std.) entwickelten sich auf den Platten der Salpeterkolben auch nach dieser Frist so zahlreiche Kolonien, daß nach 72 Std. fast die Zahl der Kontrollkolonien erreicht wurde (in der Tabelle ist nur die Kolonienzahl nach 48 Std. wiedergegeben). Dabei traten im Gegensatz zur normalen Wuchsform der letzteren fast ausschließlich Flatterformen auf, die jedoch nicht in der Produktion eines übertragbaren Lysins ihre Ursache hatten.

Die Zählungen nach 40 und 120 Std. besitzen nur mehr einen approximativen Wert. Denn die Ausbildung von Kahmhautdecken und Bakterienflocken gestattet keine gleichmäßige Verteilung der Keime mehr. Immerhin zeigen die Resultate, daß trotz der hohen Alkalinität[1]) in den Salpeterkolben noch erstaunlich viel lebensfähige Keime ermittelt wurden. Das gibt uns Anlaß, in der guten Sauerstoffversorgung ein Moment zu sehen, das der Alkalischädigung entgegenwirkt. Das für jede Zählung notwendige

1) Einen Einblick in die zunehmende Alkalinität gewährt folgende titrimetrische Alkalibestimmung: Je 10 ccm der Kulturflüssigkeit wurden nach Ablauf der Denitrifikation mit Methylorange als Indikator auf ihren Säurever-

Durchmischen der Kulturen, das eine Anreicherung mit Sauerstoff zur Folge hat, greift natürlich störend in den Prozeß der Stickstoffentbindung ein. Trotzdem ergibt die Zählung nach 23 Std. in den Salpeterkolben eine dreifach größere Menge entwicklungsfähiger Keime. In der Folgezeit schwindet diese Überlegenheit gegenüber den Kontrollen mehr und mehr, doch sind die Salpeterkolben auch nach Ablauf der Denitrifikation stärker als die Kontrollen getrübt. Die Keimzählung gibt eben nicht Aufschluß über die tatsächliche Keimvermehrung, sondern nur über die Zahl der entwicklungsfähigen Keime, die wohl ungefähr der Differenz zwischen der Gesamtzahl der gewachsenen und der abgestorbenen Keime entspricht.

Innerhalb der ersten 18 Std. ist die Vermehrungsgeschwindigkeit in Versuchs- und Kontrollkolben scheinbar dieselbe, wie eine in Tabelle V nicht aufgeführte Keimzahlbestimmung ergab. Das ist auffallend, doch hatte ein Vorversuch zum gleichen Ergebnis geführt:

Tabelle VI.

Keimzahlen pro ccm. Die Zahlen sind Mittelwerte aus 2 Zählungen.

	0,1 % Aspar. + 0,375 % Salpeter	0,1 % Aspar.
1/2 Stunde nach Beimpfung	24500	20000
Nach 24 Stunden	56 Millionen	52 Millionen

Da der Zusatz von 0,4% Salpeter auf die Lebenstätigkeit der Bakterien sicher nicht ohne Einfluß ist[1]), bedingt entweder das zufällige Zusammentreffen ausgleichender Faktoren die nämliche Wachstumsgeschwindigkeit oder die Keimzählung kann aus dem erwähnten Grunde keinen Einblick in die tatsächlichen Verhältnisse gewähren. Umso bemerkenswerter ist das Emporschnellen der Keimzahl nach 23 Stunden (Tabelle V) und das zeitliche Zusammentreffen mit dem Auftreten der Nitritreaktion. Letztere wurde bei unseren Versuchen erst positiv, wenn die Kulturflüssigkeit bereits milchglasartige Trübung zeigte. Es scheint, daß eine gewisse Sauerstoffzehrung Vorbedingung für die Reduktion der Nitrate ebenso

---

brauch geprüft. Die ersten drei Kolben enthielten nur Salpeter als N-Quelle, die zweiten drei Kolben als zweite N-Quelle noch 0,1% Asparagin, die Kontrolle 0,1% Asparagin als einzige N-Quelle.

Salpeter %		0,125	0,25	0,375	0,125	0,25	0,375	—
Asparagin %		—	—	—	0,1	0,1	0,1	0,1
10 ccm der Kultur verbrauchen ccm n/10 Salzsäure	Versuchsbeginn				4,4	4,4	4,4	4,4
	Versuchsende	7,0	8,6	10,2	7,6	9,4	10,8	6,2

Durch den Abbau des Salpeters und des zitronensauren Kalis wird die Nährlösung also zunehmend alkalisch. Es ist deshalb notwendig, für den Zählversuch die Reaktion der Nährlösung so einzustellen, daß nicht erst die Reaktionsverschiebung nach der alkalischen Seite die für das Wachstum optimale pH schafft. Die Keimvermehrung wird um so mehr Beweiskraft haben, je mehr sich im Verlaufe des Wachstums die Reaktion von ihrem Optimum entfernt. Wir suchten dieser Forderung Rechnung zu tragen mit einer Ausgangsreaktion von pH = 8,1.

1) Es kommt hier hauptsächlich der osmotische Druck und die spezifische Wirkung der Ionen in Betracht. Die Untersuchungen von Hildegund Böttger (19) in dieser Richtung haben für die Denitrifikanten zu keinem Ergebnis geführt.

wie der der Nitrite ist. Braun Fred (11), der die Salpeterzerstörung quantitativ verfolgte, stellte die beginnende Nitratreduktion bei schwacher Aussaat erst nach ca. 20 Std. fest, bei dichter Aussaat hatte die Menge des Nitrats schon nach 15 Std. erheblich abgenommen. Zweifellos ist die positive Nitritreaktion das Signal für die gleichzeitig einsetzende Denitrifikation. Es ist aus unserem Versuche deshalb nicht zu entnehmen, ob die plötzliche Keimvermehrung mit der Nitratreduktion oder erst dem Nitritzerfall oder beiden Erscheinungen in ursächlicher Beziehung steht.[1])

Für die Behauptung, daß erst die Nitritreduktion, nicht aber die Nitratreduktion durch das Sauerstoffbedürfnis der Bakterien veranlaßt werde, ist bisher kein anderer Beweis erbracht, als daß die Nitratreduktion sich auch unter genügendem Luftzutritt vollzieht, d. h. unter Durchlüftungsbedingungen, die keine Stickstoffentbindung zur Folge haben. Hier muß das Verhalten nicht denitrifizierender Nitratreduzenten zum Vergleiche herangezogen werden.

Nach Ritter (21) ermöglichen die Nitrate vielen fakultativen Anaerobiern eine anaerobe Entwicklung auch mit Hilfe solcher Kohlenstoffquellen, welche ohne Nitratzusatz für die Anaerobiose ungeeignet sind, und zwar lassen sich in diesen Fällen Nitrate nicht durch Nitrite ersetzen. Von den denitrifizierenden Bakterien, die er als obligate Aerobier bezeichnet, werden durch Nitrate alle, durch Nitrite nur einige zu temporärer Anaerobiose befähigt. Letzterer Behauptung muß entgegengehalten werden, daß auch Denitrifikanten beschrieben sind, die nur Nitrite, nicht aber Nitrate anzugreifen vermögen. Es handelt sich also in all diesen Fällen um eine „Art intramolekularer Atmung“ mit Hilfe eines sauerstoffspendenden Körpers, eine Auffassung, die schon Gayon und Dupetit (zit. n. 22), dann Weißenberg (17), Sewerin (7) und Jensen (23) zur Erklärung der Denitrifikation vertreten haben. Es bleibt allerdings vorläufig noch in Dunkel gehüllt, warum der einen Bakterienspezies nur der Nitrat-, einer anderen wieder nur der Nitritsauerstoff für die chemische Atmung zugänglich ist.[2])

In den nun folgenden Versuchen wurde die Stickstoffentbindung aus verschiedenen Salpeterdosen ohne Zusatz einer zweiten Stickstoffquelle verfolgt. Die Kolben waren doppelt angesetzt, da in der einen Parallelreihe der fortschreitende Abbau von Nitrat und Nitrit durch tägliche qualitative Prüfung beobachtet wurde. Mit dem Schwinden der Nitritreaktion ist die biologische Umsetzung des Salpeters beendet. Denn das

---

1) Weißenberg (20) teilt in seiner zweiten Publikation einen Zählversuch zur Verteidigung seiner Thesen mit. Durch Nitritzusatz steigerte er die Keimvermehrung um rund ein Drittel gegenüber der Kontrolle.

Keimzahlen pro cm^3.

Nitritlose Kultur	Nitrithaltige Kultur
20240000	32120000

2) Auf die Stickstoffentbindung aus Nitriten bei saurer Reaktion hat bereits Weißenberg (20) hingewiesen. Es ist klar, daß diese Art von Denitrifikation, die auf der Säureproduktion durch Bakterien beruhen kann, eine sekundäre Erscheinung ist, die mit dem Atmungsproblem in keiner Beziehung steht.

hypothetische Zwischenprodukt beim Nitritzerfall ist eine so labile Verbindung, daß sie sich bis heute der chemischen Erfassung entzog. Nach beendeter Denitrifikation wurde der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Bei allen gefundenen Stickstoffwerten sind 0,14 mg N in Abzug gebracht, da in vier Parallelbestimmungen für die salpeterfreie Nährlösung ein Stickstoffgehalt von 0,14 mg pro 200 ccm ermittelt wurde.

In der Kulturflüssigkeit sind nach Ablauf der Denitrifikation anorganische Stickstoffverbindungen nicht mehr vorhanden. Der gefundene Stickstoff entspricht also dem unmittelbar in den Bakterienstoffwechsel einbezogenen Stickstoff, also dem in der Leibessubstanz sowie den Ausscheidungs- und Zerfallsprodukten der Bakterien festgelegten Stickstoff.

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse zweier Versuche niedergelegt. Wir verweisen aber zugleich auf die späteren Versuche, die diese Resultate bestätigen und ergänzen.

Tabelle VII.

Salpeterdosis %	Salpeter-N in mg	Gefundener N in mg	N-Verlust in mg	N-Verlust in % Salpeter-N	% Salpeter-N in organ. Form
0,1	27,70	5,46	22,24	80,29	19,71
0,2	55,40	7,63	47,77	86,23	13,77
0,3	83,10	9,52	73,58	88,54	11,56

Tabelle VIII.

Salpeterdosis %	Salpeter-N in mg	Gefundener N in mg	N-Verlust in mg	N-Verlust in % Salpeter-N	% Salpeter-N in organ. Form
0,125	34,62	7,14	27,21	78,61	21,39
0,25	69,25	9,16	60,09	86,78	13,22
0,375	103,87	12,05	91,82	88,4	11,60

Die gefundenen Stickstoffwerte[1]) wachsen also mit steigenden Salpetergaben, aber nicht im Verhältnis zu diesen Gaben; die Stickstoffverluste werden prozentuell größer mit höherem Salpetergehalt. Die Tatsache, daß den steigenden Salpeterdosen nach der Denitrifikation auch eine stärkere Trübung der Nährflüssigkeit entspricht, gestattet den Schluß, daß bei höheren Salpeterkonzentrationen auch eine größere Stickstoffmenge in Bakterieneiweiß festgelegt wurde. Über das jeweilige Verhältnis von Stickstoff-Ansatz und -Umsatz[2]) kann aber nur die getrennte Stickstoffbestimmung Aufklärung bringen. Für uns ist die Denitrifikation nun in erster Linie eine Frage von praktischer Bedeutung; und da interessiert es zunächst, welche Menge Salpeterstickstoff insgesamt in organische Form übergeführt und so der Stickstoffentbindung entzogen wurde.

1) Während also bei Asparaginzusatz der Salpeter lediglich als Sauerstoffquelle dient, werden hier notwendigerweise mehr oder weniger beträchtliche Mengen im N-Stoffwechsel umgesetzt. Dort wird der gesamte, hier ein Teil des Salpeterstickstoffs entbunden. Selbst wenn also, wie Hugo Fischer meint, die Zerstörung des Salpeters mit und ohne Asparaginzusatz gleichzeitig beendet wäre, so müßte doch im ersteren Falle in der Zeiteinheit mehr Stickstoff entbunden werden, die Geschwindigkeit der Denitrifikation also eine größere sein.

2) Wir verstehen dabei unter Stickstoffumsatz den in den Bakteriennährstoffwechsel einbezogenen Stickstoff, also den gesamten nach der Denitrifikation wiedergefundenen Stickstoff der Kultur.

Nach der ältesten und von den meisten Autoren akzeptierten Erklärung beruht die Denitrifikation auf der Sauerstoffentnahme aus den Nitriten, bedingt durch das Sauerstoffbedürfnis der Bakterienzelle. Legen wir der Deutung unserer Versuchsergebnisse diese herrschende Theorie zugrunde, so ergeben sich für die Stickstoffentbindung aus verschiedenen Salpetergaben bezüglich der Abhängigekit vom Luftsauerstoff eine Reihe von Schlüssen.

Zunächst genügt für Atmungszwecke der gelöste Luftsauerstoff. Mit zunehmender Bakterienvermehrung und damit verbundener Sauerstoffzehrung tritt auch die chemische Ersatzatmung vikariierend ein: In der oberen Zone der Nährflüssigkeit wird mit Hilfe des diffundierenden Luftsauerstoffes, in der unteren mit Hilfe des Salpetersauerstoffes die benötigte Energie gewonnen. Im Laufe des Wachstums verschiebt sich die Grenze zwischen beiden Zonen beständig zugunsten der anaeroben Zone. Die sich bildende Kahmhaut und die wachsende Schaumschicht begünstigen die Anaerobiose durch einen gewissen Abschluß des Luftsauerstoffs.

Es folgt daraus, daß mit zunehmenden Salpeterdosen ein prozentuell größerer Anteil der Salpetermenge unter anaeroben Bedingungen verarbeitet wird und nicht nur als Stickstoff-, sondern auch als Sauerstoffquelle zu dienen hat. Die Sauerstoffentnahme bedingt ihrerseits den Nitritzerfall mit anschließender Stickstoffentbindung. Den Bakterien steht also ein prozentuell um so kleinerer Anteil des ursprünglichen Salpeterstickstoffs für den Nährstoffwechsel zur Verfügung, je größer die Salpeterdosis ist. v. Caron[1]) beruft sich deshalb zu Unrecht auf Rubners Gesetze, wenn er in seinen Studien über Ansatz und Energieumsatz bei den Denitrifikanten Beziehungen zu konstruieren sucht, die er selbst nicht findet. Er übersieht, daß Rubner mit einer Stickstoffquelle arbeitet, die abgesehen vom Verbrauch im Stickstoffwechsel sich doch innerhalb gewisser Grenzen konstant erhält; bei den Denitrifikanten führt aber unter anaeroben Verhältnissen der Energiebedarf automatisch zur Verminderung der Stickstoffquelle und jeder vermehrte Energiebedarf, d. h. Luxuskonsum, wirkt sich in erhöhtem Maße in dieser Richtung aus.

Es ist also nicht verwunderlich, wenn unter Luftzutritt die Resultate der Kraft- und Stoffwechselbilanz sehr wechselnd sind und nicht auf einer gesetzmäßigen Kurve liegen. Das Verhältnis der Luftatmung zur chemischen Atmung bleibt uns unbekannt. Der Bezug von Salpetersauerstoff an Stelle des Luftsauerstoffs ist verbunden mit Energieverbrauch, denn Reduktionsprozesse verlaufen unter negativer Wärmetönung. Über den

---

1) v. Caron schreibt S. 103: „Daß die Eiweißbildung bei der fünffachen Nitratgabe auch wächst, dürfte nicht wundernehmen, wenn man erwägt, daß den Bakterien auch, im Grunde genommen, die fünffache Gelegenheit geboten ist, sich zu vermehren infolge der größeren Nitratkonzentration.“ S. 104 kommt der Autor zum Schluß: „Was also das Verhältnis des Ansatzes zum Energiematerialumsatz betrifft, so geht hier mit aller Klarheit hervor, daß dies Verhältnis bei diesen Versuchsbedingungen dem Wechsel unterworfen ist, wenn man die Eiweißmenge berechnet, die auf 1 g verbrauchten Zucker fällt. Man sieht besonders deutlich, daß der Umsatz und Ansatz etwas ungemein Variables sind.“

Weg, auf dem sich die Reduktion des Nitrits vollzieht, existieren nur vage Hypothesen, so daß sich auch theoretisch gefundener Wert in Rechnung stellen läßt. Es ist weiterhin unaufgeklärt, ob die Bakterien den Salpetersauerstoff erst bei vollkommener Sauerstoffaufzehrung mobilisieren oder ob schon eine gewisse Erniedrigung der Sauerstoffspannung Veranlassung zur chemischen Ersatzatmung gibt. Durch die jeweilige Größe der Sauerstoffspannung wird aber auch die Intensität der aeroben Atmung bestimmt. Nach Warburgs (zit. n. 24) Versuchen an verschiedenen Zellen soll zwar die Atmungsgröße vom Sauerstoffdruck weitgehend unabhängig sein, wenigstens bis herab zu 5 mm Hg. Im Gegensatz dazu aber konstatierte Meyerhof (24) für den Nitrat- und auch den Nitritbildner eine ganz wesentliche Herabsetzung der Atmungsintensität durch Verringerung der Sauerstoffkonzentration. Eine Unbekannte bleibt ferner die Menge des in der Zeiteinheit von der Nährlösung absorbierten Luftsauerstoffs. Sie ist abhängig vom Diffusionsgefälle und letzteres von der Größe der Sauerstoffzehrung. Die Sauerstoffzehrung beruht wiederum nicht allein auf dem Sauerstoffbedürfnis der Bakterien, sondern auch auf der reduzierenden Tätigkeit ihrer Stoffwechselprodukte, so daß es nicht möglich ist, festzustellen, inwieweit der Luftsauerstoff zu Oxydationszwecken im Kraftwechsel zur Verfügung steht.

Aus diesen Erwägungen ergibt sich, daß bei aeroben Kulturversuchen die Rolle des Luftsauerstoffs eine so unbestimmbare ist, daß die Auswertung der Versuchsresultate sehr beeinträchtigt wird. Vor allem aber ist einzuwenden, daß in den Kolben mit steigenden Salpeterdosen auch zunehmend anaerobe Verhältnisse herrschen; die Stickstoffentbindung bei höheren Dosen also unter anderen Voraussetzungen als bei niederen erfolgt. Dadurch wird der Frage nach der Zweckmäßigkeit höherer oder niederer Dosen insoferne eine einseitige Behandlung zuteil, als der überragende Einfluß der Sauerstoffzehrung die spezifische Wirkung der jeweiligen Salpeterkonzentration verschleiern könnte. Den natürlichen Verhältnissen wird man um so näher kommen, je mehr man bestrebt ist, diese Unterschiede auszugleichen. Da es nun technisch nicht möglich ist, etwa auf dem Wege der Durchlüftung dieses Ziel zu erreichen, ist die Frage wohl auf folgende Weise am besten zu lösen: Gemäß den verschiedenen Atmungsprozessen wird die Einwirkung einer Salpeterdosis auf den Stickstoffumsatz sowohl bei ausschließlich aerober als bei ausschließlich chemischer Atmung geprüft. Versuche über den Stickstoffumsatz bei ausschließlich aerober Atmung, die nur bei ganz niederer Flüssigkeitsschicht in weiten Schalen durchzuführen sind, haben wir bisher nicht angestellt. Über den Stickstoffumsatz bei rein chemischer Atmung geben folgende anaerobe Versuche Bescheid.

Der Exsikkator faßte vier Erlenmeyerkolben. Das auf dem Boden ausgebreitete Pyrogallol kann erst nach Erzeugung des Vakuums durch Neigen des schräggestellten Exsikkators mit der ausfließenden Kalilauge zur Vereinigung. Ein eingehängtes Quecksilbermanometer sicherte die laufende Kontrolle des Vakuums. In einem Vorversuch wurde das Bakterienwachstum geprüft, und zwar mit Salpeter, Chlorammonium, Ammoniumsulfat und Asparagin als Stickstoffquellen, in Mengen von 0,15% der

Stammlösung zugesetzt. Unter aeroben Bedingungen stand der Nährwert des Salpeters, an der Intensität des Wachstums gemessen, weit hinter den genannten Stickstoffquellen zurück. In der Anaerobiose hatten wir das umgekehrte Bild: Während bei den übrigen Stickstoffquellen sich nur spärliches Wachstum zeigte, entwickelten sich die Bakterien bei Salpeterernährung gut, obwohl der Salpeterstickstoff, wie die folgenden Versuche beweisen, zu 90% als elementarer Stickstoff entweicht. Vollständige Sauerstoffreiheit des Nährmediums wurde also nicht erreicht, aber jedenfalls ein Minimum der Sauerstoffspannung. Dies bewies schon die gleichmäßig diffuse Trübung der Kultur, ohne Ansammlung der Bakterien an der Flüssigkeitsoberfläche, während bei geringem Luftzutritt der aerotaktische Reiz sich sofort bemerkbar machte und zur Bildung einer Kahmhautdecke Veranlassung gab. Es handelte sich also lediglich um geringe Mengen gelösten Sauerstoffs, die nicht restlos aus dem Nährmedium zu entfernen waren, aber binnen kurzer Zeit aufgezehrt werden mußten.

Tabelle IX (anaerob).

Salpeterdosis %	Salpeter-N in mg	Gefundener N in mg		Gefundener N im Mittel	% Salpeter-N in organ. Form festgelegt
0,05	13,85	1,54	1,61	1,58	11,42
0,1	27,70	2,52	2,70	2,66	9,59

Tabelle X (anaerob).

Salpeterdosis %	Salpeter-N in mg	Gefundener N in mg		Gefundener N im Mittel	% Salpeter-N in organ. Form festgelegt
0,1	27,70	2,45	2,59	2,52	9,09
0,2	55,40	4,41	4,27	4,34	7,84

Zunächst sei mitgeteilt, daß in der Anaerobiose die Denitrifikation langsamer verläuft als in der Aerobiose. Nach der stürmischen Gasblasenentwicklung zu schließen, wurde die größte Menge des elementaren Stickstoffs zwischen dem 5. und 6. Tag entbunden. Auf solche Beobachtungen ist die Behauptung zurückzuführen, daß die Bakterien nicht bei Luftabschluß ihre größte denitrifizierende Tätigkeit entfalteten, sondern dann, wenn ihnen geringe Mengen Sauerstoff zur Verfügung standen.[1]) Unter

1) Nach Th. Pfeiffer und O. Lemmermann (18) scheint den Mikroorganismen die Anwesenheit von Luft bei Beginn ihrer Entwicklung förderlich zu sein, so daß sie früher die Fähigkeit erlangten, den Salpeter zu zerstören. Auch Broun-Freds (11) Ausführungen bewegen sich in ähnlichem Sinne. Vgl. auch die Behandlung dieser Frage bei Lemmermann (22) (S. 32). Nur nach Kühl (25) geht der Denitrifikationsprozeß bei anaeroben Bedingungen rascher vonstatten. Bei Behn (15) hingegen findet sich wieder der Satz: „Freilich finden die Bakterien unter Luftabschluß nicht immer die günstigsten Bedingungen zur Denitrifikation.“ Diese widersprechenden Beobachtungen finden wohl darin ihre Aufklärung, daß die Schichthöhe der Nährlösung und damit die Sauerstoffversorgung der aeroben Kultur jeweils verschieden war. In ganz niederer Schichte (einige mm) wird bei Luftzutritt wahrscheinlich überhaupt kein elementarer Stickstoff mehr entbunden, wenigstens bei genügend kleiner Salpeterdosis. Eine solche Angabe findet sich bei Egunow (zit. n. 22, S. 33). Je mehr sich also die Versuchsbedingungen dem ausschließlich aeroben Typus nähern, desto längere Zeit verstreicht bis zum Schwinden der Nitritreaktion. In solchen Fällen ist der Prozeß der Salpeterzerstörung in der zum Vergleiche angesetzten anaeroben Kultur entsprechend früher beendet. Unter

dem Einfluß des Luftsauerstoffs findet nun eine viel raschere Vermehrung der Bakterien statt und sobald erst durch die zunehmende Sauerstoffzehrung anaerobe Bedingungen geschaffen sind, wird natürlich von der größeren Bakterienzahl erheblich mehr gebundener Sauerstoff benötigt. Das führt zu einem rascheren Schwinden der Nitritreaktion. Es ist aber unrichtig, aus dem schnelleren Umsatz des Salpeters auf größere denitrifizierende Tätigkeit zu schließen. Ein Maß für diese Tätigkeit ist allein die tatsächlich entbundene Stickstoffmenge.

Unsere Tabellen zeigen, daß bei ausschließlich chemischer Atmung die Stickstoffverluste höhere sind als bei Luftzutritt, was nach unseren früheren Auseinandersetzungen zu erwarten stand. Diese Unterschiede gegenüber den Verlusten bei der Aerobiose werden natürlich immer größer, je mehr die Kulturen mit gemischter Atmung sich der ausschließlichen Aerobiose nähern, also sie steigen an mit fallenden Salpeterdosen. Demnach haben unsere Resultate der Tabellen VII und VIII die Überführung des Salpeterstickstoffs in organische Form bei den höheren Salpeterdosen in zu ungünstigem Lichte gezeigt, wenn wir die spezifische Wirkung der einzelnen Dosen im Auge haben. Denn nach Ausschaltung des Luftzutritts zeigt sich, daß die Differenzen in der prozentualen Festlegung des Salpeter-Stickstoffs geringer werden.

Wenn bei anaeroben Versuchen durch Entfernung des noch in Spuren gelösten Sauerstoffs die Bedingungen für eine vollkommene Anaerobiose geschaffen werden, so ist die Basis für weitere Versuche gegeben. Denn ist tatsächlich der Zerfall des NO_2-Ions nur durch die unmittelbare Sauerstoffentnahme seitens der Bakterienzelle bedingt, so muß die Menge des entbundenen Stickstoffs in einem konstanten Verhältnis zum Sauerstoffverbrauch stehen, der elementare Stickstoff ist dann ein direktes Maß für die Atmungsintensität der Kultur, vorausgesetzt, daß als Sauerstoffquelle Nitrit, nicht Nitrat, verwendet wird. Durch Zugabe einer zweiten Stickstoffquelle, die von den Bakterien als Nährquelle bevorzugt wird, wird eine Assimilation des Nitrits verhindert. Es ergeben sich auf diesem Wege eine Reihe von Versuchsmöglichkeiten, die es vielleicht gestatten, das vielumstrittene Problem der letzten Ursache der Stickstoffentbindung zu entscheiden.

In folgenden Versuchen wurde die Stickstoffestlegung bei verschiedener Konzentration der Energiequelle, 0,5% und 1% Zitronensäure, unter Luftzutritt ermittelt.

Unter dem Einfluß der höheren Konzentration der Energiequelle haben die Stickstoffwerte bei allen Salpeterkonzentrationen sich rund um ein Drittel erhöht. Nur der letzte Wert der Tabelle fällt aus der Reihe. Er wurde als Mittel aus den Analysen zweier Parallelkolben (9,52 und 9,80 mg) gewonnen. Die Kolben hatten alle denitrifiziert. Über die Ursache dieser Unstimmigkeit kann nichts Sicheres ausgesagt werden.

---

sonst gleichen Bedingungen wird es für jede Schichthöhe eine bestimmte Salpeterdosis geben, bei der unter Luftzutritt wie unter Luftabschluß die Nitritreaktion zu gleicher Zeit schwindet. Voraussetzung ist, daß die Salpeterdosen sich innerhalb gewisser Grenzen halten.

Tabelle XI (aerob).

Zitronensäure %	Salpeterdosis %	Salpeter-N in mg	Gefundener N in mg	Stickstoffverlust in mg	N-Verlust in % Salpeter-N	% Salpeter-N in organ. Form festgelegt
1,0	0,1	27,70	9,21	18,49	66,75	33,25
1,0	0,2	55,40	12,81	42,59	76,88	23 12
1,0	0,3	83,10	15,75	67,35	81,05	18,95
1,0	0,4	110,79	18,83	91,96	83,01	16 99
0,5	0,1	27,70	5,88	21,82	78,77	21,23
0,5	0,2	55,40	8,26	47,14	85,09	14,91
0,5	0,3	83,10	10,22	72,88	87,71	12,29
0,5	0,4	110,79	9,66	101,13	91,28	8,72

Tabelle XII (aerob).

Zitronensäure %	Salpeterdosis %	Salpeter-N in mg	Gefundener N in mg		Im Mittel gefunden in mg	% Salpeter-N festgelegt in organ. Form
1,0	0,1	27,70	8,19	8,54	8,37	31,41
0,5	0,1	27,70	6,23	6,02	6,13	22,38

Was die höheren Stickstoffzahlen bei der doppelten Konzentration der Energiequelle betrifft, so müssen wir uns darauf beschränken, sie einstweilen als Tatsachen zur Kenntnis zu bringen. Die Feststellung des Energieumsatzes ist hier Voraussetzung für eine Erklärungsmöglichkeit.

In den anschließenden Versuchen wird der Stickstoffumsatz unter dem Einfluß der beiden Konzentrationen des Energiematerials bei Luftzutritt und bei Luftabschluß verglichen. Um eine ganz gleichmäßige Zusammensetzung der Nährlösungen zu garantieren, wurde bei deren Herstellung folgendermaßen verfahren. Die neutralisierte 1proz. Zitronensäure wurde auf zwei große Kolben verteilt. In der einen Hälfte wurden die Nährsalze in doppelter Konzentration gelöst, dann wurde wieder portioniert und die entsprechende Salpeterdosis (0,5%, 0,1%, 0,2%) in doppelter Konzentration beigefügt. Je 100 ccm dieser Nährlösungen wurden dann auf die verschiedenen Kolben mittels Pipette verteilt. Jene Kolben, die 0,5% Zitronensäure enthalten sollten, bekamen nunmehr einen Zusatz von 100 ccm Aq. dest., die anderen (1% Zitronensäure) einen Zusatz von 100 ccm der neutralisierten 1proz. Zitronensäure. Je zwei bzw. drei Parallelkolben wurden analysiert.

Tabelle XIII (aerob).

Zitronensäure %	Salpeterdosis %	Salpeter-N in mg	Gefundener N in mg			Im Mittel gefund. N in mg	% Salpeter-N in organ. Form festgelegt
0,5	0,05	13,85	3,92	3,85	3,85	3,87	27,94
1,0	0 05	13,85	4,83	4,62	4,97	4,81	34,73
0,5	0,1	27,70	5,74	5,88		5,81	20,98
1,0	0,1	27,70	7,98	8,12		8,05	29,06

Tabelle XIV (anaerob).

Zitronensäure %	Salpeterdosis %	Salpeter-N in mg	Gefundener N in mg		Im Mittel gefundener N in mg	% Saleter-N in organ. Form festgelegt
0,5	0,1	27,7	2,52	2,38	2,45	8,85
1,0	0,1	27,7	2,66	2,59	2,63	9,49
0,5	0,2	55,4	4,55	4 48	4,52	8,16
1,0	0,2	55,4	4,76	4,62	4,69	8,47

Zur besseren Übersicht stellen wir diese Befunde mit Ergänzungen aus Tabelle XI nochmals zusammen:

Tabelle XV.

	% Salpeter-N gefunden unter Luftzutritt				% Salpeter-N gefunden unter Luftabschluß	
Salpeterdosis	0,05	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2
1,0 % Zitronensäure . .	34,73	29,06	23,12*	18,95*	9,49	8,47
0,5 % Zitronensäure .	27,94	20,98	14,91*	12,93*	8,85	8,16

(Die mit * bezeichneten Werte sind aus Tabelle XI übernommen.)

Durch vorstehende Versuche werden die bisher mitgeteilten Ergebnisse ergänzt und bestätigt.

Zu einem überraschenden Resultat führt der Vergleich des Stickstoffumsatzes bei verschiedenen Konzentrationen der Kohlenstoffquelle. Während in der Aerobiose bei doppelter Konzentration erheblich mehr Stickstoff in organische Form umgewandelt wurde, fanden wir unter Luftabschluß bei beiden Konzentrationen die gleichen Mengen Stickstoff festgelegt.[1]) In den mitgeteilten Einzelanalysen kommt dies noch deutlicher zum Ausdruck wie in der letzten Sammeltabelle. Über die Zusammenhänge, die dieses Resultat erklären mögen, kann mangels Analysen über den Energieumsatz vorläufig nur eine Vermutung geäußert werden: Es ist naheliegend, anzunehmen, daß die gleichen verfügbaren Sauerstoffmengen den gleichen Energieumsatz und Stickstoffumsatz bedingten.

Über die Beziehungen von Stickstoffumsatz zum Stickstoffansatz sowie die Beziehungen des Stickstoffumsatzes zum Energieumsatz liegen unseres Wissens für die Bakterien keine Untersuchungen vor. Die bekannten Arbeiten über den Stoff- und Kraftwechsel der Bakterien beschäftigen sich lediglich mit dem Verhältnis vom Stickstoffansatz zum Energieumsatz. Die Versuche von Pringsheim (26, 27) über den Stickstoffverbrauch der Hefe sprechen nun für die Wahrscheinlichkeit, daß auch bei den Bakterien das Verhältnis von Stickstoffansatz zum -Umsatz bedeutenden Schwankungen unterworfen ist. Und auch unsere eigenen Beobachtungen weisen auf diesen Weg. Denn bei den eben angeführten Versuchen unter Luft-

1) Die geringen Differenzen könnten innerhalb der Fehlergrenzen der Analyse liegen, wenn nicht in beiden Fällen sich ein Plus zugunsten der doppelten C-Quelle ergeben hätte. Dieses geringe Plus ist wohl auf Rechnung des in der Nährlösung zurückgebliebenen Restsauerstoffs zu setzen. Denn die Anwesenheit von Luftsauerstoff wirkt sich ja, wie die Stickstoffwerte der aeroben Versuche zeigen, zugunsten der doppelten Konzentration der C-Quelle aus.

abschluß war trotz der gleichen Gesamtstickstoffmenge das Wachstum der Bakterien sehr verschieden. Die Kolben mit doppelter Konzentration der Zitronensäure waren ganz augenfällig stärker getrübt als die mit niederer Konzentration, und sie zeigten, im Gegensatz zu letzteren, sogar einen flockigen Bakteriensatz. Diese Feststellung durch Analysen zu belegen, soll Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

In einem Punkte sind die letzten Versuche noch nachzuprüfen. Aus äußeren Gründen standen die anaeroben Kulturen bei Zimmertemperatur, die aeroben im Wärmeschrank bei 26° C. Die folgende Tabelle mit je zwei Parallelanalysen gibt Aufschluß über den Einfluß dieser verschiedenen Temperaturen.

Tabelle XVI.

Temperatur	Salpeterdosis °/₀	Salpeter N in mg	Gefundener N in mg		Im Mittel gefundener N in mg
26° C	0,2	55,4	8,39	8,61	8,50
Zimmertemperatur	0,2	55,4	8,57	8,87	8,77

Die Unterschiede der gefundenen Stickstoffwerte sind so gering, daß sie ohne weiteres vernachlässigt werden können. Bei den anaeroben Versuchen ist dieser Faktor ohnedies ausgeschaltet, da hier nur die chemische Atmung in Frage kommt. Das geringe Plus bei Zimmertemperatur[1]) erklärt sich aus der etwas besseren Versorgung mit Luftsauerstoff, bedingt durch den langsameren Ablauf des Denitrifikationsprozesses.

Literatur.

1) Mühsam R. und Schimmelbusch C., Über die Farbenproduktion des Bazillus pyocyaneus bei der Symbiose mit anderen Mikroorganismen. Arch. f. klinische Chirurgie Bd. 46, 1893, Nr. 4. Ref. Centr. f. Bakt. Bd. 15, 1894, S. 430.

2) Künnemann O., Über denitrifizierende Mikroorganismen. Die Landwirtschaftl. Versuchsstationen Bd. 50, 1898, S. 65 ff.

3) Müller A., Die Abhängigkeit des Verlaufes der Sauerstoffzehrung in natürlichen Wässern und künstlichen Nährlösungen vom Bakterienwachstum. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt Bd. 38, 1911, S. 294.

4) Wissi Beene Luxwalda, Wachstum und Wirkung einiger Milchbakterien bei verschiedenen Temperaturen. Centr. f. Bakt. II. Abt., Bd. 31, 1908, S. 156.

5) Lehmann K. B. und Neumann R. O., Bakteriolog. Diagnostik, München 1920.

6) Maassen Albert, Die Zersetzung der Nitrate und der Nitrite durch die Bakterien. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte Bd. 18, 1902, S. 21.

7) Sewerin S. A., Zur Frage über die Zersetzung von salpetersauren Salzen durch Bakterien. Centr. f. Bakt. II. Abt., Bd. III, 1897, S. 504, 554.

8) Trommsdorff Richard, Zur Kenntnis des Bact. pyocyaneum und seiner Beziehung zu den fluoreszierenden Bakterien. Centr. f. Bakt. I. Abt., Orig.-Bd. 78, 1916, S. 493.

1) Rubner (28) fand bei niederer Temperatur eine etwas bessere Ausnutzung der Energie für Wachstumszwecke. Diese geringen Unterschiede betrachtet er als zufällige Schwankungen. Das Verhältnis von Energieumsatz und Ansatz ist nach seinen Untersuchungen unabhängig von der Temperatur der Zelle.

9) Lantzsch Kurt, Beitrag zur Kenntnis der Fluoreszensgruppe. Centr. f. Bakt., I. Abt., Orig.-Bd. 87, 1921, S. 81.

10) Löhnis F., Handbuch der landw. Bakteriologie 1910.

11) Edwin Broun Fred, Eine physiologische Studie über nitratreduzierende Bakterien. Centr. f. Bakt. II. Abt., Bd. 32, 1912, S. 421.

12) Franzen Hartwig und Löhmann E., Beiträge zur Biochemie der Mikroorganismen. I. Mitteilung. Quantitative Bestimmungen zur Salpetervergärung. Hoppe-Seylers Z. f. Phys. Chemie Bd. 63, S. 52.

13) von Caron Hans, Untersuchungen über die Physiologie denitrifizierender Bakterien. Centr. f. Bakt. II. Abt., Bd. 33, 1912, S. 62.

14) Fischer Hugo, Ein Denitrifikationsversuch. Centr. f. Bakt. II. Abt., Bd. 20, 1908, S. 257.

15) Behn, Die Denitrifikation. Jahresbericht der angewandten Botanik. 3. Jahrg. 1904/05, S. 137.

16) Maassen A., Beiträge zur Ernährungsphysiologie der Spaltpilze. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt Bd. 12, 1896, S. 833.

17) Weißenberg Hugo, Studien über Denitrifikation, Archiv f. Hygiene Bd. 30, 1897, S. 274.

18) Pfeiffer Th. und Lemmermann O., Über Denitrifikationsvorgänge. Die Landwirtschaftl. Versuchsstat. Bd. 50, 1898, S. 115.

19) Böttger Hildegund, Über die Giftwirkungen der Nitrate auf niedere Organismen. Centr. f. Bakt. II. Abt., Bd. 54, 1921, S. 220.

20) Weißenberg Hugo, Über Denitrifikation. Centr. f. Bakt. II. Abt., Bd. 8, 1902, S. 166.

21) Ritter G., Beiträge zur Physiologie der fakultativ anaeroben Bakterien. Centr. f. Bakt., II. Abt., Bd. 20, 1908, S. 21.

22) Lemmermann Otto, Kritische Studien über Denitrifikationsvorgänge. Jena 1900.

23) Jensen Hjalmar, Beiträge zur Morphologie und Biologie der Denitrifikationsbakterien. Centr. f. Bakt. II. Abt., Bd. 4, S. 401.

24) Meyerhof Otto, Untersuchungen über den Atmungsvorgang nitrifizierender Bakterien. Pflügers Archiv f. d. g. Phys. Bd. 164, 1916, S. 353.

25) Kühl Hugo, Beitrag zur Kenntnis des Denitrifikationsprozesses. Centr. f. Bakt. II. Abt., 1908, Bd. 20, S. 258.

26) Pringsheim Hans, Der Einfluß der Stickstoffernährung der Hefe auf den Vermehrungsgrad, die Gärwirkung und den Stickstoffumsatz während der Gärung. Biochem. Zeitschr. Bd. III, 1907, S. 198.

27) Pringsheim Hans, in Abderhalden, Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Abt. XII, Heft 1, 1922.

28) Rubner Max, Energieumsatz im Leben einiger Spaltpilze. Arch. f. Hygiene Bd. 57, 1906, S. 198.

Der heutige Stand der Ankylostomiasis in Deutschland nach 20jähriger rationeller Bekämpfung.

Von

Professor Dr. **Hayo Bruns.**

(Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie zu Gelsenkirchen.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 22. Dezember 1924.)

Im Jahre 1911 hat John D. Rockefeller in Amerika eine aus amerikanischen Sachverständigen bestehende „Commission for the eradication of Hookworm disease" eingesetzt, die er später mit einem Kapital von 100 Mill. Dollar ausgestattet hat. Diese ist im Jahre 1913 zu einer Internationalen Gesundheitskommission (The Rockefeller-Foundation International Health Board) erweitert und hat sich später auch auf anderen Gebieten: Bekämpfung des Gelbfiebers, der Malaria, Geschlechtskrankheiten, Tuberkulose usw. betätigt. Ursprünglich hatte sie nur die Aufgabe, die Ankylostomiasis (hookworm disease) in allen Ländern der Erde auszurotten (eradicate). Der Kampf gegen die Ankylostomiasis wird von dieser Kommission auf breiter Grundlage nach denselben Grundsätzen und Methoden geführt, die sich seit 20 Jahren hier im Ruhrkohlengebiet bewährt haben. Der im Jahre 1920 erschienene erste Verwaltungsbericht der Rockefeller-Kommission sieht für diese drei Hauptaufgaben vor:

1. Die geographische Verbreitung der Ankylostomiasis in allen Ländern der Erde festzustellen und für jedes Infektionsgebiet in Prozentzahlen, die Stärke zur Infektion zu ermitteln;
2. die nachgewiesenen Wurmträger von ihrer Infektion zu befreien;
3. die Quellen der Infektion zu verstopfen und damit Neuansteckungen zu verhüten.

Sie geht im großen und ganzen so vor, daß sie im Verein mit den beteiligten Regierungen für die einzelnen befallenen Länder Unterausschüsse einsetzt, die je nach der Art des Landes bewegliche oder stabile Untersuchungslaboratorien und Behandlungsstätten schaffen, und daß sie außerdem in großem Umfang eine Propaganda aufnimmt. Gerade auf die Aufklärung der Bevölkerung über die Gefahren der Ankylostomiasis, über die Maßnahmen zu ihrer Bekämpfung, über die Bedeutung von Reinlichkeit und Sauberkeit bei der Abgabe und Beseitigung der Fäkalien wird

mit Recht von der amerikanischen Kommission ganz besonderer Wert gelegt.

Verbreitung der Ankylostomiasis auf der Erde.

Die von der genannten Kommission herausgegeben Jahresberichte „Annual reports of the Rockefeller Sanitary Commission for the eradication of hookworm disease 1911 bis 1917“ und „Reviews of the Rockefeller Foundation 1918 bis 1923“ lassen erkennen, daß — wenigstens bei Beginn ihrer Arbeit — in den Tropen die Ankylostomiasis in einer Weise verbreitet ist, wie es wohl niemand erwartet hatte. In einer Zone, die etwa von 30° südlich bis 36° nördlich des Äquators reicht, ist jedes Land schwer mit Ankylostomiasis verseucht. In Ägypten, Brasilien, Ceylon, Portorico ist die Krankheit seit vielen Jahrhunderten, ja vielleicht seit Jahrtausenden bekannt. In dem aus dem Jahre 1911 stammenden Bericht: „Hookworm Disease in foreign Countries“ sind 46 Staaten der Erde aufgeführt, in denen die Krankheit sehr weit verbreitet ist, und etwa 20, in denen sie nur gelegentlich oder gehäuft bei einzelnen Berufsgruppen auftritt. In diesen 46 Staaten (s. die anliegende Karte) die einen Flächenraum von über 14 Mill. Quadratmeilen einnehmen, leben etwa 920 Mill. Menschen. Von manchen dieser Länder wird über eine ganz außerordentliche Verbreitung berichtet. In Indien sollen zwischen 150 und 250 Mill. Menschen mit Ankylostomiasis behaftet sein, ebenso viel im südlichen China. In Portorico, Columbia, Ceylon Mittelamerika werden etwa 90%, in vielen andern Staaten, so Ägypten, Natal, Britisch Guayana, Indien, Malaiische Staaten, Südchina zwischen 50 und 75% der arbeitenden Bevölkerung als infiziert angesehen. Die sämtlichen tropischen und subtropischen Inseln, nicht nur die großen, wie Madagaskar, Haiti, Cuba, Portorico und die übrigen Antillen, Borneo, Sumatra, Java und die übrigen Sundainseln, Philippinen, sondern auch die kleinen Inselgruppen und die zwischen Neu-Guinea und Südamerika liegenden Inseln sind schwer verseucht. In den Südstaaten von Nordamerika leiden nach den Angaben dieser Kommission gegen 20 Mill. Menschen an den Folgen der Ankylostomiasis. Dabei ist immer zu bemerken, daß die Zahlen, die angegeben sind, zwar auf Schätzungen beruhen, sich aber doch größtenteils auf mikroskopische Untersuchung der Faeces einer größeren Anzahl von Einwohnern des betreffenden Landes stützen. Wenn man sich nach diesen Zahlen ein Bild über die Verbreitung der Ankylostomiasis auf der Erde machen will, so wird man mit der Annahme, daß auf der ganzen Erde etwa 500 bis 600 Millionen Menschen, also mehr als ein Drittel der Menschheit, mit Ankylostomen behaftet sind, nicht zu hoch greifen. So müssen wir annehmen, daß in den Tropen jahraus, jahrein viele Millionen Menschen durch Ankylostomiasis schwer krank werden und viele Hunderttausende an der durch die Krankheit bedingten Blutarmut zugrunde gehen. Von Portorico z. B. ist bekannt, daß im Anfang dieses Jahrhunderts jährlich zwischen 5000 und 12000 Menschen an Ankylostomum-Anämie zugrunde gegangen sind bei einer Bevölkerungszahl, die etwa 1 Mill. ausmachte. Wenn man andererseits auch berücksichtigen muß, daß ein großer Teil der in den Tropen vorkommenden Fälle leichter Art, sog. „Wurmträger“ sind, die

Die geographische Verbreitung der Ankylostomiasis (Wurmkrankheit).

Zeichenerklärung:


Länder, in denen die Ankylostomiasis eine eigentliche Volkskrankheit darstellt. Inseln (z. B. Ceylon) sind unterstrichen.

● Deutschland: Länder und Landesteile, in denen sich die Ankylostomiasis auf bestimmte Berufsgruppen (unterirdisch beschäftigte Bergleute, Tunnelarbeiter) beschränkt.

nur verhältnismäßig wenig Parasiten in sich tragen, oder ihre Krankheit so kurz erst haben, daß sie sich nicht krank fühlen und keine sichtbaren Krankheitserscheinungen (Magen- und Darmbeschwerden, Blutarmut, Herzklopfen, Wassersucht) darbieten, so ist doch der wirtschaftliche und kulturelle Schaden, den die Krankheit verursacht, überaus groß. Im ganzen ist bei ihrer riesigen Verbreitung die Bedeutung der Ankylostomiasis für die ganze Menschheit in gesundheitlicher, kultureller und wirtschaftlicher Beziehung vielleicht als größer anzunehmen, als die Schäden, die durch „Malaria und alle übrigen Krankheiten zusammen“ in den Tropen hervorgerufen werden (Nocht, Tropenhygiene). Viele von den Schäden, die früher auf das Klima zurückgeführt wurden, sind seit dem Bekanntwerden dieser gewaltigen Ausbreitung als Ankylostomiasis aufgeklärt worden (Martin Meyer, Exotische Krankheiten). In einer großen Zahl von Fällen bewirkt die Krankheit, da es sich ja um dauernde Blutverluste durch die Ankylostomumwürmer handelt (es sind Fälle beschrieben, in denen bei einem einzigen Menschen bei der Sektion über 3000 Würmer gefunden sind) selbst bei den noch nicht kranken Wurmträgern verringerte Arbeitsfähigkeit bzw. sogar vollständige Arbeitsunfähigkeit. Da die Krankheit in den Tropen in erster Linie bei den Landarbeitern und Plantagenarbeitern (Tee-, Kaffee-, Zucker-, Tabak-, Reis-, Bananen- Baumwollarbeiter usw.), vorkommt, ist verständlich, wenn die amerikanische Kommission annimmt daß die ganze wirtschaftliche und kulturelle Erschließung besonders der Länder und Kolonien, die hauptsächlich auf Plantagenbau basieren, wie Ägypten, Brasilien, Portorico, Haiti, Guayana, Columbia, Ecuador, Cuba, Ceylon, Madagaskar, Sumatra, Java, Borner usw. durch die Krankheit wesentlich zurückgehalten wird. Ihre große Bedeutung geht auch daraus hervor, daß sie in allen Ländern ihren besonderen Namen hat, wie tropische oder ägyptische Chlorose, Cachéxie africaine, Anémie des pays chauds, Anemia of Ceylon, Hypoaemia brasiliana, Maladie des mineurs, Grounditch, Geophagin, Oppilaçao usw.

Bei den einzelnen Menschen hält die Ankylostomiasis die Entwicklung sowohl in körperlicher wie geistiger Hinsicht zurück, und in all den genannten Jahresberichten der amerikanischen Kommission finden sich viele Bilder, die dartun, daß die mit Ankylostomiasis infizierten Kinder oft um mehrer e Jahre gegenüber gleichaltrigen in körperlicher und geistiger Entwicklung zurückgeblieben sind. Ja, die amerikanische Kommission geht so weit, daß sie die Rückständigkeit mancher tropischen Länder in kultureller Beziehung, so z. B. von Ägypten, Indien, China zum größten Teil der seit vielen Jahrhunderten bzw. Jahrtausenden dort einheimischen schweren Infektion mit Ankylostomiasis zuschreibt. Die wirtschaftlichen Schäden, die durch die Krankheit jahraus, jahrein auf der ganzen Erde hervorgerufen werden, betragen ungezählte Millionen pro Jahr. Im großen ganzen ist in den Tropen, wie oben gesagt, im wesentlichen die ländliche Bevölkerung befallen, während die in den Städten wohnende Bevölkerung, die einigermaßen geregelte Fäkalienabfuhr hat, von der Krankheit verschont bleibt.

Die letzten beiden Berichte der Rockefeller-Stiftung aus den Jahren 1922 und 1923 geben aber auch schon einige Zahlen an, aus denen hervor-

geht, daß doch in der Bekämpfung der Ankylostomiasis durch die Arbeit der Amerikaner in manchen Gegenden erhebliche Erfolge erzielt worden sind. Wenn wir beispielsweise lesen, daß in Portorico bei einer Gesamtbevölkerung von etwa 1 Million Einwohner seit 1904 mehr als 400000 Personen wegen Ankylostomiasis in Behandlung genommen sind, und daß dadurch die Zahl der Todesfälle an Anämie, die durch Ankylostomen bedingt war, von 11875 in den Jahren 1900 und 1901 (33,2 % der Gesamtsterblichkeit der Insel) auf 1134 in den Jahren 1906 und 1907, auf 1781 in den Jahren 1907 und 1908, zurückgegangen ist, so muß man das unter den obwaltenden Umständen als großen Erfolg bezeichnen. Weiter wird in dem letzten Bericht erwähnt, daß in 81 Gemeinden in den Südstaaten von Nordamerika in den Jahren 1910 bis 1915 unter 89587 Schulkindern 49471 = 55,1 % infiziert waren, während in den Jahren 1920 bis 1923 in den gleichen Bezirken unter 44090 untersuchten Schulkindern 12236 als infiziert ermittelt wurden. Die Wurmbehaftung unter ihnen hätte danach etwa um 50% abgenommen. In den einzelnen Staaten ist ebenfalls nach Untersuchungen an Schulkindern der Wurmbefall in folgendem Umfange zurückgegangen:

Staat	Untersuchungsergebnis zu Beginn der Bekämpfung °/₀		Nachuntersuchung in den Jahren 1920—1923 °/₀		Also Abnahme um wieviel °/₀
Georgia . . .	1911—1915	66,6	1921—1923	29,1	56,3
Mississippi . .	1911—1914	63,8	1920—1921	38,4	39,8
North-Carolina	1911—1912	62,7	1920—1923	29,0	53,8
Alabama . . .	1910—1914	58,4	1920—1923	29,3	49,8
Texas	1913—1915	58,2	1921	38,2	34,4
Arkansas . . .	1911—1913	56,3	1921	24,4	56,6
South-Carolina	1911—1913	55,1	1920—1923	16,6	70
Tennessee . .	1913—1914	50,9	1921	29,0	43
Kentucky . .	1912—1913	46,6	1922	37,3	20
Virginia . . .	1911—1913	43,5	1921—1923	11,9	72,7
Louisiana . .	1913—1914	40,9	1921	26,7	35

Man gewinnt den Eindruck, daß die Organisation der Bekämpfung durchaus systematisch und planmäßig vorgenommen ist und daß die amerikanische Kommission auf dem besten Wege ist, daß aber dieser Weg bis zu ihrem Endziel, the eradication of hookworm disease, noch ein recht weiter ist. So wird es wohl nicht nur für die Mitglieder der amerikanischen Kommission, sondern auch für die deutschen Leser von Interesse sein, zu sehen, wie weit man überhaupt unter Umständen an dies Ziel herankommen kann, bzw. wie weit wir im hiesigen Ruhrkohlengebiet, allerdings unter anderen Verhältnissen, wie ich jetzt schon gleich betonen möchte, in den letzten 20 Jahren, seitdem wir systematisch die Ankylostomiasis hier bekämpft haben, gekommen sind.

Zunächst möchte ich jedoch einen kurzen Überblick darüber geben, wie sich in nicht tropischen Ländern die Verbreitung der Ankylostomiasis[1])

1) Auf Literaturangaben möchte ich diesmal ausdrücklich verzichten; für diese verweise ich auf die von der Rockefelder-Stiftung im Jahre 1922 herausgegebene „Bibliography of Hookworm disease“, die in seltener Vollständigkeit in 5680 Nummern die ganze internationale Literatur über Ankylostomiasis und ihre Bekämpfung enthält.

darstellt. Je weiter wir aus den Tropen in kühlere Gegenden kommen, um so mehr finden wir im allgemeinen, daß die Ankylostomiasis nicht mehr eine „Volksseuche" ist, sondern mehr oder weniger nur eine Krankheit ganz bestimmter Berufsgruppen. Aus Italien, Sizilien, Sardinien, aus Südspanien und einzelnen Balkanländern ist bekannt, daß die Krankheit einmal unter den Bergleuten, dann auch unter Land- und Erdarbeitern vorkommt. Allerdings scheint nach den Berichten, die aus diesen Ländern bekannt geworden sind, die Infektion durchweg lange nicht so schwer zu sein, wie in den Tropen. Aus einer Reihe von anderen europäischen Ländern, wie Deutschland, Österreich, England, Frankreich, Belgien, Holland ist bekannt, daß die Ankylostomiasis nur bei Berg- und Tunnelarbeitern, vereinzelt auch bei Ziegeleiarbeitern, vorkommt. Aber auch hier sind immer nur einzelne Bezirke verseucht gewesen, in Frankreich vor allen Dingen eine Reihe von Gruben in der Nähe von St. Etienne bei Lyon, Valenciennes und Anzin, in Belgien ein Teil der Gruben bei Lüttich, Mons und Charleroi, in dem Gebiet der früheren Monarchie Österreich-Ungarn die Bergwerke Brennberg bei Ödenburg, Anina und Resicza in Ungarn, Kremnitz und Schemnitz in Mähren, einige Gruben in Steiermark, Kärnten und Krain, im Dux-Bodenbacher und Ostrauer Revier, in England die Erzgrube Dolcath-Mine. Großes Aufsehen hat das Auftreten der Krankheit seiner Zeit unter den bei dem Bau des St. Gotthardtunnels arbeitenden Personen erregt. Die Gotthard-Anämie oder Tunnelarbeiter-Anämie ist durch die Untersuchung von Perroncito als Ankylostomiasis festgestellt. Damals sollen in den Jahren 1877 bis 1880 mehrere Hundert von Gotthardarbeitern an der Krankheit gestorben sein; nahezu alle Gotthardarbeiter, die später an anderen Stellen in der Schweiz, in Deutschland oder Frankreich Arbeit gefunden haben, haben sich nachträglich noch als infiziert gezeigt.

Aus noch weiter nördlich gelgenen Ländern Europas, Schweden, Norwegen, Dänemark, Schottland, Irland, Nord-Rußland sind Fälle von Ankylostomiasis nicht bekannt. Von den Balkanländern und von den in Mittel- und Nord-Asien gelegenen Gegenden fehlen die Unterlagen bzw. sind mir nicht zugänglich. Daß die Krankheit in den Tropen ein so ganz anderes Bild zeigt wie in der gemäßigten Zone, hängt von der Natur des Krankheitserregers ab. Die von den Weibchen ausgeschiedenen Eier vermögen die Krankheit nicht zu verbreiten. Erst wenn die Eier zu Larven herangewachsen sind und diese sich eingekapselt haben, kann durch sie die Krankheit auf einen gesunden Menschen übertragen werden. Die Entwicklung der Eier zu eingekapselten Larven aber ist an eine gewisse höhere Temperatur, genügende Feuchtigkeit und Sauerstoffzutritt gebunden. Die günstigste Temperatur für die Entwickelung der Eier zu eingekapselten Larven ist etwa 25 bis 30°, also etwa Tropentemperatur. Wenn es auch bei günstigen Umständen gelingt, noch bei niedrigerer Temperatur, bis zu etwa 20° und etwas darunter die Entwickelung der Eier zu Larven zu erzielen, ist doch bei den niedrigeren Temperaturen die Entwickelung wesentlich spärlicher und langsamer. Im gemäßigten Klima sind im wesentlichen nur Menschen an Ankylostomiasis erkrankt, die wenigstens gelegentlich unter „tropischen Verhältnissen" arbeiten, wie eben Bergarbeiter und Tunnelarbeiter.

Verbreitung der Ankylostomiasis in Deutschland.

Daß in Deutschland die „Wurmkrankheit der Bergleute" nicht als Volksseuche vorkommt, ist oben gesagt worden. In der Tat sind bei allen Untersuchungen von Leuten, die nie unterirdische Bergarbeit ausgeführt haben, nur negative Resultate erzielt worden, abgesehen von einigen Laboratoriumsinfektionen bei Personen, die mit eingekapselten Larven zu arbeiten hatten und einem einzigen Fall, dem Sohne eines selbst schwer an Ankylostomiasis leidenden und auf einer schwer verseuchten Zeche arbeitenden Bergmannes. Aber auch hier wird angenommen, daß er entweder verbotenerweise in der Grube gearbeitet hat, oder daß er die mit Kot und eingekapselten Larven beschmutzten Stiefel des Vaters über Tage gereinigt hat. Alle anderen Untersuchungen von zahlreichen (mehr als 3000) Angehörigen sicher wurmkranker Bergleute, von etwa 2000 Über-Tage-Arbeitern schwer verseuchter Zechen sind negativ ausgefallen. Bekannt ist, daß in Deutschland von Leichtenstern die Krankheit zuerst bei Ziegelbrennern in der Nähe von Köln gefunden ist und daß sie deshalb auch als Ziegelbrenner-Anämie bezeichnet ist. Wie weit aber auch bei den Leichtensternschen Fällen der Ziegelarbeiterberuf als solcher die Ursache der Krankheit gewesen ist, ist fraglich; denn die von Leichtenstern untersuchten Ziegelarbeiter sind zum großen Teil Wallonen gewesen, die nur im Sommer Arbeit auf den Kölner-Ziegelfeldern gefunden haben, während sie im Winter in den damals schon schwer verseuchten belgischen Bergwerken[1]) gearbeitet haben. Jedenfalls haben wir in Deutschland nie bei etwa 1000 anderen Ziegelarbeitern, die sicher nicht im Bergbau tätig waren, Ankylostomiasis feststellen können. Aber auch in Deutschland sind durchaus nicht sämtliche unterirdische Bergbaubetriebe verseucht gewesen. Aus dem Kali-Bergbau, aus dem Braunkohlen-Bergbau und auch aus dem Erzbergbau sind Infektionen mit Ankylostomiasis nicht bekannt. Im Ober- und Niederschlesischen, im Sächsischen Steinkohlenbergbau, ebensowenig aus dem Saarbrücker Bezirk und in den kleineren Steinkohlenvorkommen bei Osnabrück und am Deister sind Fälle von Ankylostomiasis nicht bekannt geworden. Die Infektionen in Deutschland sind vielmehr auf einige Schachtanlagen des Aachener Bezirks (Wurmrevier) und auf den Ruhrkohlenbezirk (Rheinisch-Westfälischer Steinkohlenbergbau) beschränkt geblieben. Daß die Krankheit in den anderen Bergbaubezirken nicht vorgekommen ist bzw. sich nicht hat ausbreiten können, liegt einmal daran, daß diese Gruben nicht die genügende Temperatur oder Feuchtigkeit aufwiesen, dann aber auch daran, daß die Art der bergmännischen Arbeit unter Tage hier vielfach eine etwas andere[2]) ist, als im Rheinisch-Westfälischen Bezirk, so daß eine Verschmutzung der Arbeitsstelle durch

1) Da in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts auf belgischen und französischen Bergwerken unter Tage auch Frauen beschäftigt waren (vgl. Zolas Germinal), so liegt die Annahme nahe, daß auch die Infektionen, die Leichtenstern bei den Frauen seiner Ziegelbrenner beobachtet hat, auch dorther stammten.

2) Besonders in Oberschlesien haben die einzelnen Kohlenflöze meist eine viel größere Mächtigkeit, oft von mehreren Metern, so daß die einzelne Arbeitsstelle mehr Leute benötigt, besser ventiliert und beleuchtet, aber auch besser kontrolliert werden kann, als im Ruhrkohlengebiet.

Fäkalien weniger leicht möglich ist. Aber auch im Ruhrkohlenbezirk ist die Krankheit durchaus nicht etwa gleichmäßig auf allen Zechen aufgetreten, sondern in erster Linie waren auch vorher immer die Zechen befallen, die höhere Temperaturen (25 bis 28) und größere Feuchtigkeit aufwiesen, die günstige Verhältnisse für die Entwickelung der Eier zu Larven darboten.

Wenn wir zur Zeit des Höhepunkts der Erkrankungen der Verbreitung der Krankheit auf den einzelnen Zechen noch weiter nachgingen, so konnten wir auch da fast regelmäßig feststellen, daß die einzelnen Arbeitsstellen im allgemeinen um so schwerer verseucht waren, je mehr sich ihre Temperatur (genügende Feuchtigkeit vorausgesetzt) der für die Entwicklung der Ankylostomumeier günstigen unterirdischen Temperatur von 28° näherte. Zur Zeit des Höhepunkts der Verbreitung der Ankylostomiasis im Ruhrkohlenbezirk in den Jahren 1902 und 1903 waren von den insgesamt 230 bis 235 im hiesigen Bezirk in Tätigkeit befindlichen Schachtanlagen 15 schwer, d. h. zu mehr als 30% der unterirdischen Belegschaft verseucht, etwa 50 zeigten eine mäßige Verseuchung, die vielleicht 5—25% der Belegschaft ausmachte, auf etwa 70 weiteren Schachtanlagen kamen einzelne Fälle zur Beobachtung, der Rest war frei von der Krankheit.

Verlauf der Ankylostomiasis im Ruhrkohlengebiet.

Die Einschleppung der Krankheit in das Ruhrkohlengebiet ist nach allgemeiner Annahme etwa um das Jahr 1880, und zwar entweder durch frühere Gotthard-Tunnel-Arbeiter, die nach Beendigung des Gotthardtunnels als Gesteinshauer hier angestellt wurden, oder durch Verseuchung infolge Arbeiteraustausch von belgischen oder ungarischen Gruben (Brennberg bei Oedenburg) aus, erfolgt. Der erste Fall von Wurmkrankheit, d. h. einer durch Ankylostomiasis bedingten Anämie bei einem Bergmann wurde im Jahre 1886, der zweite Fall im Jahre 1892 bekannt. In den Jahren 1893 bis 1895 konnte Löbker schon 24 Fälle von Ankylostomiasis-Anämie mit 5 Todesfällen, die sich auf 5 verschiedene Zechen verteilten, auffinden. Allmählich griff die Krankheit immer weiter um sich. 1897 wurden 125, 1893 103 Fälle bekannt. Es wurden nun Ausmusterungen der anämisch Erscheinenden vorgenommen, diese als verdächtig in Krankenhäuser überführt und hier untersucht. Gleichzeitig wurde bestimmt, daß die sämtlichen ermittelten Ankylostomumkranken von den Knappschaftsärzten dem Allgemeinen Knappschaftsverein gemeldet werden sollten. Auf diese Weise sind die bis zum Jahre 1902 ermittelten Zahlen gewonnen. Sie ergeben folgende Tabelle:

auf 17 Zechen	1896	110	Erkrankungen
„ 28 „	1897	125	„
„ 35 „	1898	103	„
„ 42 „	1899	91	„
ohne Angabe	1900	286	„
auf 63 Zechen	1901	1024	„
ohne Angabe	1902	1872	„

Es wurden nun energische Maßregeln zur Bekämpfung der Krankheit ergriffen. Vom Allgemeinen Knappschaftsverein wurde ein Sonderausschuß zum Studium der Bekämpfung der Krankheit eingesetzt, der aus Arbeitgebern und Arbeitnehmern des Bergbaus bestand, und zu dessen Beratungen außer den Vertretern der Bergbehörden als medizinische Sachverständige Professor Dr. Löbker, Bochum, der Knappschaftsoberarzt Dr. Teuholt, Bochum, und der Berichterstatter zugezogen wurden. Auf Grund der Vorschläge dieses Ausschusses griff das Oberbergamt in Dortmund, dem die Gesundheitspolizei auf den Zechen des Ruhrgebiets zusteht, mit behördlichen Maßnahmen ein, die den Kampf regelten. Auch vom Handelsministerium, als der dem Oberbergamt übergeordneten Behörde, wurden Konferenzen einberufen und auf Grund von deren Beratung Maßnahmen angeordnet. Die seit dieser Zeit aufgenommene systematische Bekämpfung stützt sich im wesentlichen auf 2 Maßnahmen, um die sich die übrigen gruppieren:

1. Die Sorge für eine einwandfreie Beseitigung der Fäkalien unter Tage,
2. dem Aufsuchen und Unschädlichmachen aller Fälle von Ankylostomiasis durch mikroskopische Untersuchung aller Bergleute. Beide Punkte müssen wohl etwas näher besprochen werden.

Die Beseitigung der Fäkalien unter Tage war durch eine Polizeiverordnung des Oberbergamts Dortmund vom 12. März 1900 geregelt, die von jetzt ab voll zur Durchführung gebracht wurde. In dieser wurde im wesentlichen bestimmt, daß auf jedem Bergwerk unter und über Tage für die zweckmäßige Aufstellung einer genügenden Anzahl transportabler, zweckmäßiger, leicht zu reinigender Abortkübel Sorge getragen werden sollte. Insbesondere sollten Abortkübel aufgestellt werden a) bei allen Schachtfüllörtern, b) in den Hauptförderstrecken an denjenigen Punkten, wo die Zusammenstellung der Züge stattfindet, c) in jeder Bauabteilung an einer geeigneten Stelle, d) an allen den Punkten, wo nach der Bestimmung des Bergrevierbeamten die Einrichtung von Abortkübeln notwendig ist. Die Entleerung dieser Abortkübel darf nur über Tage und nur in besonders dazu hergerichtete undurchlässige Gruben erfolgen. Außerdem ist in der Bergpolizeiverordnung vorgesehen, daß die Verunreinigung der Aborte und die Entleerung des Kotes an anderen Stellen als in die Abortkübel verboten und unter strenge Strafen gestellt wurde. Im Verfolg dieser Bergpolizeiverordnung sind überall auf den Zechen des Rheinisch-Westfälischen Industriegebiets eine große Anzahl von zweckmäßig eingerichteten, wasserdicht schließenden, leicht zu reinigenden, transportabelen Abortkübeln aufgestellt worden. Nach einer im Jahre 1913 vom Bergbauverein in Essen veranlaßten Umfrage waren damals nicht weniger als 17000 Abortkübel unter Tage vorhanden bei einer unterirdischen Belegschaft von rd. 280000 Mann. Zur Zeit der Höchstbelegung, während der Morgenschicht, während der vielleicht 150- bis 160000 Mann gleichzeitig in der Grube waren, entfiel also damals auf etwa 8,5 Mann 1 Abortkübel. Es ist das jedenfalls eine Versorgung, die durchaus als ausreichend angesehen werden muß und die sicher besser ist, als in vielen stark bewohnten Wohnhäusern

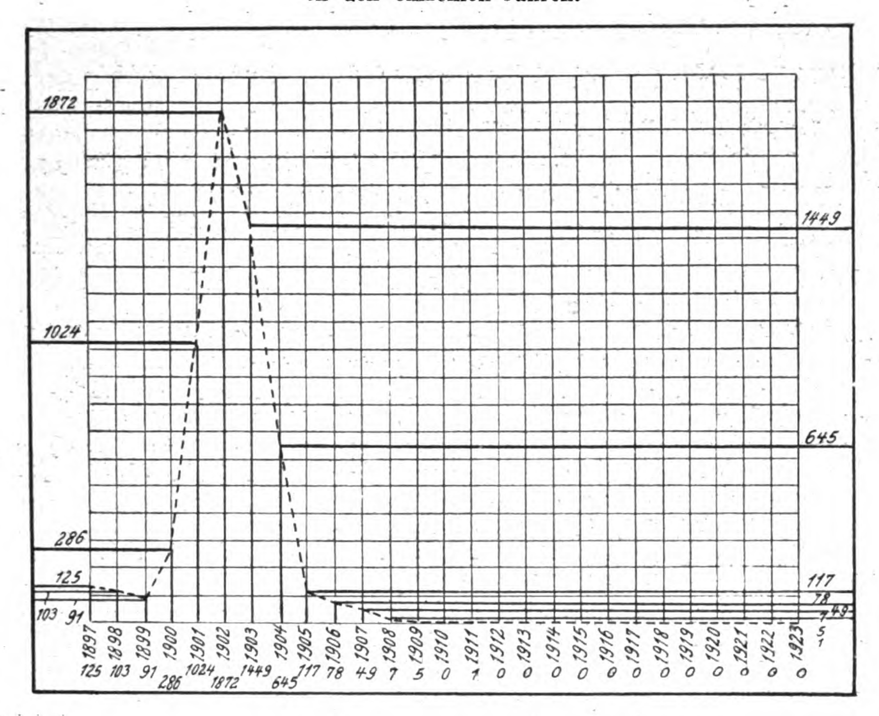
über Tage. Von den damals im ganzen in Betrieb befindlichen 237 Schachtanlagen des Oberbergamtsbezirks Dortmund waren nur 23, auf denen 1 Abortkübel von mehr als 15 Personen durchschnittlich benutzt werden mußte. Im einzelnen mag über diese Verhältnisse folgende Zahlentafel, die bereits früher einmal veröffentlicht ist, Auskunft geben. Die ersten beiden Rubriken geben die Zahl der Abortkübel an, die auf den Zechen vorhanden sind; die letzten beiden zeigen, wie oft die einzelnen Zechen eine Kontrolle der Abortkübel bzw. Desinfektion des Abortkübelinhalts für nötig halten.

Anzahl der Abortkübel. Ein Abortkübel entfällt		Häufigkeit der Desinfektion		Art der Desinfektionsmittel	
bei Schachtanlagen	auf Mann	auf Schachtanlagen	Zeit	Mittel	auf Schachtanlagen
2	unter 4	18	nach jeder Benutzung	Saprol u. Kalkmilch	158
9	4—5				
16	5—6	1	5—6 mal täglich	ungelöschter Kalk, Kalkstaub, Chlorkalk u. Ätzkalk	46
24	6—7				
			1 mal täglich		
			jeden 2. Tag	verschiedene andere Desinfektionsmittel	18
23	7—8	114	jeden 3. Tag		
31	8—9	13	alle 4—5 Tage		
23	9—10	14	2 mal wöchentlich		
31	10—11	1	1 mal wöchentlich		
11	11	15	alle 8—10 Tage		
15	12—13	13	nach Bedarf		
10	13—14	5			
7	14	12			
11	15				
4	16—17	1	2 mal bis der Kübel gefüllt ist		
3	17				
5	18	17	beim jedesmaligen Entleeren und Reinigen		
1	19				
3	20				
2	21	1	monatlich		
1	22—23	1	alle 6 Wochen		
1	25	2	1 mal, während der Kübel unten ist		
3	27				

Ähnlich sind die Verhältnisse auch heute noch.

Im allgemeinen ist die Sauberkeit der ganzen Bergwerksbetriebe und besonders der Aborteinrichtungen, wie ich aus vielfachen Grubenfahrten der letzten 22 Jahre aus eigener Erfahrung sagen kann, hier im Gebiet eine durchaus gute; jedenfalls weit besser als sie im allgemeinen auch an manchen Stellen an der Oberwelt, z. B. auf den Abortanlagen von Bahnhöfen, in kleinen Wirtschaften u. dgl. gelegentlich gefunden wird. Es wird von allen Beteiligten, sowohl Behörden wie auch von den Zechenverwaltungen wie auch von den Arbeitern selbst mit großer Energie darauf geachtet, daß Verschmutzungen vermieden werden. In der Beziehung hat der scharfe Kampf gegen die Wurmkrankheit auch erzieherisch auf die Bergarbeiter günstig gewirkt. Während früher die Bergleute fast gewohnheitsmäßig besonders dort, wo die Abortkübel weit entfernt waren,

Anzahl der Fälle von Wurmkrankheit mit Erscheinungen sekundärer Anämie in den einzelnen Jahren.



vielfach ihren Stuhl in Winkel und tote Ecken in der Nähe der Arbeitsstellen oder in den sog. „toten Mann“ (verlassene Grubenteile) entleerten, gehören jetzt derartige Verschmutzungen zu den größten Seltenheiten. Aber trotz aller Aufmerksamkeit läßt sich bei der Schwierigkeit der Kontrolle unter Tage doch nicht vermeiden, daß nicht doch ganz vereinzelt Verschmutzungen vorkommen. Bei sicher mehr als 500 Grubenfahrten der letzten 22 Jahre habe ich vielleicht 4 oder 5mal derartige Verschmutzungen selbst gesehen. In einigen Fällen hat sich auch auf eine derartige Verschmutzung eine neue Infektion der in der Nähe arbeitenden Bergleute zurückführen lassen; aber im allgemeinen ist die Sauberkeit in den hiesigen Bergwerken unter Tage durchaus mit der über Tage zu vergleichen. Gelegentlich hat man einen Übeltäter, den man bei derartigen Verschmutzungen ermittelt hat, in strenge Strafe genommen.

Der Zusatz eines Desinfektionsmittels zum Abortkübel wird von uns nur aus dem Grunde empfohlen, soweit er zu einer Verminderung des üblen Geruchs beiträgt. Eine derartig weitgehende Desinfektion, daß durch den Zusatz des Desinfektionsmittels alle Infektionskeime, vor allen Dingen auch die sehr widerstandsfähigen eingekapselten Ankylostomenenlarven vernichtet werden, ist, wie uns eingehende Untersuchungen gezeigt haben, praktisch nicht durchzuführen, und so betrachten wir den Zusatz eines

Desinfektionsmittels lediglich als Desodorisation. Als solche Mittel kamen hauptsächlich Saprol und Kalkmilch, auch Ätzkalk und Chlorkalk zur Verwendung. Auf eine Desinfektion ganzer Gruben oder auch nur einzelner Grubenstrecken haben wir ebenfalls mit vollem Bewußtsein verzichtet, nachdem wir auch in dieser Beziehung eingehende Untersuchungen angestellt hatten. Dazu veranlaßte uns einmal die große Resistenz der eingekapselten Larven gegenüber Desinfektionsmitteln, zweitens die Unübersichtlichkeit und große Ausdehnung der Grubenstrecken unter Tage und drittens der Gedanke, daß, wenn man sich zu sehr auf eine in ihrer Wirkung problematische Desinfektion verläßt, man leicht dazu neige, andere wirksamere Bekämpfungsmaßregeln zu vernachlässigen. Wirksamer erschien die zweite Maßregel, „das Aufsuchen und Unschädlichmachen aller Fälle von Ankylostomiasis".

Während man bis zum Jahre 1902/03 lediglich die infolge der Ankylostomiasis anämisch gewordenen Bergleute, die eigentlichen Wurmkranken, aussonderte und der Abtreibungskur zuführte, sollten, um das Übel von der Wurzel aus zu bekämpfen, von jetzt ab Maßregeln auch auf die noch gesund sich fühlenden Wurmträger ausgedehnt werden. Das geschah dadurch, daß in einer Polizeiverordnung des Oberbergsamtsbezirks Dortmund vom 13. Juli 1903, betr. Maßregeln gegen die „Wurmkrankheit der Bergleute", die mikroskopische Untersuchung der Faeces der einzelnen Leute der Gesamtbelegschaft, auch der bei äußerlicher Besichtigung gesund erscheinenden Bergleute[1]), zur Grundlage der Ausmusterung der Wurmbehafteten gemacht wurde. Es wurde in der Verordnung zunächst allen Zechen des Oberbergamtsbezirks auferlegt, eine Stichprobenuntersuchung von 20% der Belegschaft mikroskopisch durch einen geeigneten Arzt vornehmen zu lassen. Sobald unter den Untersuchungen positive Fälle ermittelt waren, die auf der Zeche selbst entstanden waren (also nicht von der früheren Arbeitstelle vielleicht mitgebracht waren) wurde angenommen, daß die Zeche verseucht war, und es wurde ihr eine Gesamtdurchmusterung der sämtlichen Bergleute auferlegt. Diejenigen Bergleute, bei denen sich durch die mikroskopische Untersuchung Ankylostomumeier in den Faeces nachweisen ließen, mußten solange von der unterirdischen Bergarbeit fernbleiben, bis sie sich einer Abtreibungskur unterzogen hatten und bis ihnen durch einen vom Oberbergamt für diese Untersuchungen besonders autorisierten Arzt eine Bescheinigung ausgestellt wurde, daß bei einer dreimaligen, an drei verschiedenen Tagen vorgenommenen mikroskopischen Untersuchung Wurmeier in ihren Faeces nicht aufzufinden seien. Das Ergebnis dieser Durchmusterungsuntersuchungen mußte dem Oberbergamt als der zuständigen Bergbehörde mitgeteilt werden, und dieses bestimmte nun, nach welchem Zeitpunkt eine erneute Untersuchung der Gesamtbelegschaft stattzufinden hatte. Stellte sich die Zeche als stark verseucht heraus, so wurde sofort eine neue Untersuchung angeschlossen und die ermittelten Wurmbehafteten in Kur genommen. Bei geringerer Verseuchung wurde $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Jahr oder auch eine längere Pause gewährt.

1) Die während des Jahres 1902/03 und später von uns ausgeführten Untersuchungen ergaben, daß die Zahl der „gesunden Wurmträger" schätzungsweise mindestens zehnmal so hoch war als die der Wurmkranken.

Nachdem wir zunächst im Winter 1902/03 durch Untersuchung der Gesamtbelegschaft der Zeche Shamrock I/II in Herne, zu der uns der damalige Direktor G. A. Meyer die Möglichkeit gegeben hatte, einmal die Durchführbarkeit, sodann auch die Überlegenheit dieses Verfahrens dargetan hatten, folgte in rascher Folge eine Zeche nach der anderen. Im Laufe der Zeit haben sämtlich ursprünglich verseucht gewesenen Zechen eine größere Anzahl von Gesamtdurchmusterungen durchgemacht; es sind Zechen dabei, auf denen 20 bis 30 Durchmusterungen der Belegschaft vorgenommen sind. In den letzten Jahren sind die Zahlen dieser Durchmusterungen natürlich wesentlich geringer geworden. Kurz vor dem Kriege konnten meist mehrjährige Pausen gewährt werden, nach dem Kriege sind Durchmusterungen nur auf den ursprünglich verseucht gewesenen Zechen gemacht worden. Außerdem war in der oben erwähnten Bergpolizeiverordnung noch die Bestimmung getroffen, daß auch die Neuanlegung eines Bergmanns jedesmal von einem Wurmfreiheitsattest abhängig gemacht werden sollte. Die Zahl der auf Grund dieser Bestimmung durchgeführten Untersuchungen ist eine ungeheuer große gewesen, da seit vielen Jahren gerade der Belegschaftswechsel in hiesiger Gegend ein sehr starker gewesen ist. Die Sitte, bzw. Unsitte, möglichst oft die Arbeitsstelle zu wechseln, ist seit jeher im hiesigen Bezirk so groß, daß die Summe der Ab- und Zugänge auf den einzelnen Zechen (der Belegschaftswechsel) oft mehr als 100% der Gesamtbelegschaft ausgemacht hat. Natürlich trägt ein derartig häufiges Wechseln der Arbeitsstelle viel zur Verbreitung aller möglichen ansteckenden Krankheiten, aber auch der Ankylostomiasis, bei. Da bei jeder Neuanlegung eine dreimalige mikroskopische Untersuchung vorgeschrieben war, sind die Zahlen dieser Neuanlegungsuntersuchungen sehr groß gewesen.

Was zunächst die Zahl der zur Bekämpfung der Ankylostomiasis in hiesiger Gegend notwendig gewordenen mikroskopischen Untersuchungen der Faeces der Bergleute anlangt, so glaube ich, sie auf mehr als 8 Millionen schätzen zu müssen. Von diesen Untersuchungen entfällt der bei weitem größte Teil auf die Neuanlegungsuntersuchungen, nur ein kleiner Teil, vielleicht $1\frac{1}{2}$ Millionen, auf die Durchmusterungsuntersuchungen. Für die Jahre 1903 bis 1912 läßt sich darüber folgende Tabelle geben:

Jahr	Durchschnittliche Belegschaftszahl (Untertage-Arbeiter)	Durchmusterungs-Untersuchungen	Neuanlegungsuntersuchungen einschl. der 6 wöchentlichen Nachuntersuchungen
1903	194 127	321 053	419 112
1904	205 383	306 402	448 992
1905	202 970	180 436	303 101
1906	210 278	134 074	488 097
1907	227 876	108 565	656 853
1908	251 824	76 619	648 132
1909	256 077	71 158	539 880
1910	259 075	49 477	523 920
1911	269 265	47 865	660 280
1912	277 627	33 393	777 200

Schon vom Jahre 1905 an, als sich eine wesentliche Abnahme von Ankylostomiasis gezeigt hatte, konnte man mit der Zahl der Durchmusterungsuntersuchungen wesentlich heruntergehen.

Für die Jahre 1913 und 1914 sind mir diese Zahlen nicht im einzelnen bekannt geworden. Während des Krieges und nach demselben ist die Zahl der ausgeführten Untersuchungen ganz wesentlich verringert. Namentlich hat man auf die Neuanlegungsuntersuchungen vollständig verzichtet, da sich herausgestellt hat, daß in den letzten Jahren schon die Anlegungsuntersuchungen nur mehr wenig positive Resultate haben erkennen lassen. Nach den Zusammenstellungen des bergbaulichen Vereins in Essen und des Allgemeinen Knappschaftsvereins zu Bochum sind in den einzelnen Jahren von 1903 bis 1912 folgende Behandlungsfälle wegen Ankylostomiasis erforderlich gewesen:

Jahr	Zahl der Behandlungsfälle wegen Wurmkrankheit nach der knappschaftl. Statistik	Von diesen entfallen auf die Durchmusterungsuntersuchungen	Von diesen würden also auf die Anlegungs- u. Nachuntersuchungen entfallen
1903	32 576	25 486	7 090
1904	13 861	9 413	4 448
1905	5 346	4 298	1 048
1906	3 326	1 942	1 348
1907	1 851	1 228	633
1908	1 238	616	622
1909	1 023	548	475
1910	1 306	936	370
1911	1 131	532	599
1912	497	361	136

Interessant ist, wenn man diese beiden letzten Statistiken kombiniert, zu sehen, wie die Zahl der einer Behandlung zugeführten Personen, soweit sie durch die Untersuchung bei der Anlegung ermittelt sind, von Jahr zu Jahr zurückgeht, und im Jahre 1912 nur ganz gering gewesen ist. Während im Jahre 1912 etwa 33000 Durchmusterungsuntersuchungen 361 positive Resultate gegenüberstehen (= 1 auf 110), entfallen auf die 777200 Neuanlegungsuntersuchungen nur 136 positive Resultate, d. h. 1 auf 5700. Man hat infolgedessen diese Neuanlegungsuntersuchungen nur bis zum Jahre 1914 durchgeführt, dann aber gänzlich fallen lassen. Seit der Zeit können die Bergleute ihre Arbeitsstelle verlassen und eine neue aufsuchen, ohne sich einer besonderen Untersuchung auf Ankylostomiasis unterwerfen zu müssen. Aber auch die Durchmusterungsuntersuchungen hat man mit Rücksicht auf den günstigen Stand der Krankheit sehr stark eingeschränkt. Dafür ist etwa seit 1910 ein genaueres Untersuchungsverfahren, die kulturelle Untersuchung der Faeces zu der einfachen mikroskopischen Untersuchung noch hinzugekommen. Seit dem Kriege haben wir die sämtlichen Wurmuntersuchungen für den ganzen Oberbergamtsbezirk Dortmund hier im Institut ausgeführt. Diese kulturelle Methode[1]) besteht darin, daß ein möglichst großes Stückchen der frischen Faeces mit Tierkohle verrieben wird, das Gemisch etwas angefeuchtet und in den Brutschrank bei 28 bis 30° hineingestellt wird. Nach etwa 5 Tagen haben sich unter den Einfluß der Temperatur und der Feuchtigkeit die Eier zu eingekapselten Larven ent-

1) Ich gebe auch hier eine etwas genauere Beschreibung dieses zuerst von Loop angegebenen „kulturellen" Verfahrens, weil, soweit ich sehen kann, die Methode zur Diagnose der Krankheit in Amerika wenig bekannt ist.

wickelt. Man übergießt nun das oberflächlich etwas angetrocknete Faeces-Kohlegemisch mit angewärmtem Wasser, die Larven wandern in das etwa 30° warme Wasser hinein und können nun in diesem durch leichtes Zentrifugieren sehr rasch unter dem Mikroskop durch ihre schlängelnden Bewegungen nachgewiesen werden. Die Zahl der von uns in den letzten Jahren seit 1914 ausgeführten Untersuchungen und die dadurch erlangten Resultate gehen aus folgender Tabelle hervor:

Jahr	Gesamtzahl	mikroskopisch positiv	kulturell positiv
1914	25 219	419	816
1915	13 511	350	807
1916	9 119	128	414
1917	3 591	33	190
1918	824	11	44
1919	4 095	11	24
1920	18 832	11	313
1921	12 414	10	71
1922	8 435	11	54
1923	934	0	2
1924 bis 1. Sept.	1 354	3	12

Da wir vor jeder kulturellen Untersuchung jede einzelne Stuhlprobe auch mikroskopisch untersuchen, können wir gut die Resultate dieser mikroskopischen Untersuchung mit denen der kulturellen Untersuchung vergleichen. Es geht aus den Zahlen hervor, daß in den einzelnen Jahren etwa 3- bis 6mal so viel positive Resultate durch die kulturelle Untersuchung erzielt worden sind, als durch die mikroskopische. Es darf aber nicht der Prozentsatz der positiven Befunde zur Beurteilung des Standes der Wurminfektion ohne weiteres auf die Gesamtbelegschaft umgerechnet werden; denn wir haben namentlich in den letzten Jahren immer die Untersuchungen so ausgesucht, daß der größte Teil derselben sich noch auf Zechen oder einzelne Arbeitsstellen bezog, die einen verhältnismäßig hohen Prozentsatz an Wurmbehafteten erwarten ließen, oder daß wir von bereits früher als positiv ermittelten Wurmträger, und zwar zum Zweck der Nachuntersuchung noch einmal Proben einsenden ließen. So sind von den 12 im Jahre 1924 positiv befundenen Proben nur 2, die sich auf eine neue Untersuchung beziehen. Es würde also die einfache Übertragung dieser Prozentzahlen auf den Gesamtbestand der Arbeiterschaft ein wesentlich zu ungünstiges Bild über den derzeitigen Wurmbefall ergeben.

Erfolge der Bekämpfung der Ankylostomiasis seit 1903.

Welchen Erfolg die Bekämpfung der Ankylostomiasis im Ruhrkohlengebiet gehabt hat, möge zunächst aus einer Zahlentafel hervorgehen, aus der die Anzahl der Fälle von Ankylostomiasis mit den Erscheinungen sekundärer Anämie, die in den einzelnen Jahren im Ruhrkohlengebiet beobachtet sind, hervorgeht. Die Zahlen sind den Jahresberichten des Allgemeinen Knappschaftsvereins in Bochum entnommen; sie basieren auf den Meldungen sämtlicher — etwa 500 — Knappschaftsärzte des Gebiets,

denen die Ankylostomiasisfälle meldepflichtig gemacht sind, wobei jedesmal besonders angegeben sein muß, ob der Patient Erscheinungen von Anämie gezeigt hat.

Aus dieser Zahlentafel geht folgendes hervor:

1. Bis zum Jahre 1902 hat deutlich erkennbar eine von Jahr zu Jahr sich steigernde Zunahme der Zahl der durch Wurmkrankheit anämisch gewordenen Bergleute stattgefunden. Auch eine Anzahl von Todesfällen, die ausschließlich auf das Konto der Infektion mit Ankylostomen zurückzuführen ist, sind bekannt geworden, schätzungsweise etwa 10 bis 15. Es ist aber durchaus wahrscheinlich, daß die Zahl der Todesfälle, die im letzten Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts und in den ersten 5 Jahren dieses Jahrhunderts durch Ankylostomiasis bedingt gewesen sind, höher war und daß eine Anzahl von Todesfällen, die vielleicht unter den Diagnosen Blutarmut, perniciöse Anämie, Wassersucht, Herzleiden, Schwindsucht usw. geführt sind, auf Ankylostomiasis hätten zurückgeführt werden müssen. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind außerdem noch eine Reihe von anderen Krankheitsfällen, so insbesondere Tuberkuloseerkrankungen durch die fortdauernden Blutverluste, welche die Ankylostomen bewirkt haben, verschlimmert und indirekt zu tödlichen Erkrankungen geworden.

2. Im Jahre 1903, es war das das Jahr, in dem die Arbeit des vom allgemeinen Knappschaftsverein eingesetzten Sonderausschusses und die auf dessen Beratungen beruhenden behördlichen Maßnahmen wirksam wurden, ist nicht nur der Krankheit ein plötzliches „Halt“ geboten, sondern es ist von diesem Jahre an ein erheblicher Abfall der Zahl der ermittelten Fälle von sekundärer Anämie infolge von Ankylostomiasis festzustellen. Bis zum Jahre 1905 geht dieser Abfall rapide vor sich, von da ab langsamer. Im Jahre 1909 sind noch 5 Fälle, im Jahre 1910 kein einziger, im Jahre 1911 1 Fall von Ankylostomiasis-Anämie festgestellt worden. Das ist der letzte ermittelte Fall von Wurmkrankheit im Ruhrkohlengebiet gewesen.

3. Seit dem Jahre 1911, d. h. seit nunmehr mehr als 13 Jahren ist kein einziger Fall von Wurmkrankheit im hiesigen Gebiet mehr bekannt geworden. Diese Tatsache stützt sich auf die Beobachtungen der sämtlichen im hiesigen Gebiet beschäftigten Knappschaftsärzte und Krankenhäuser. Wir können also sagen, das die Ankylostomiasis, als Krankheit genommen, seit etwa 13 Jahren aus dem Ruhrkohlengebiet vollständig verschwunden ist.

Abnahme der Zahl der Wurmträger.

Aber wir haben uns selbstverständlich nicht damit begnügt, lediglich die Symptome der Krankheit zu beseitigen, sondern sind weitergegangen und haben von vornherein systematisch unsere Anstrengungen darauf gerichtet, auch die Ursache der Krankheit nach Möglichkeit zu vernichten. Wir haben uns so von Anfang an die Aufgabe gestellt, die Rockefeller der von ihm ins Leben gerufenen Kommission gegeben hat, »to eradicate the Hookworm disease«. Aus dem Grunde haben wir es immer abgelehnt, für die Prophylaxe einen grundsätzlichen Unterschied zwischen

„Wurmkranken" und „Wurmträgern" zu machen, haben vielmehr ganz bewußt alle unsere Maßregeln auf die sogenannten „gesunden Wurmträger" in gleicher Weise ausgedehnt, wie auf die eigentlichen Wurmkranken. Ein derartiger Unterschied hat ja auch nur für den einzelnen Infizierten Bedeutung. Ob ein mit Ankylostomen Behafteter sich krank fühlt oder nicht, hängt von einer Reihe von Zufallmomenten ab, unter denen die Zahl der von ihm beherbergten Würmer, die Dauer der Krankheit, die Menge der von den einzelnen Würmern verursachten Blutverluste, schließlich natürlich auch die individuelle Widerstandsfähigkeit des einzelnen Körpers vielleicht die wichtigsten sind. Die Gefährlichkeit des einzelnen Wurmbehafteten richtet sich aber weniger nach der Zahl der von ihm beherbergten Würmer, sondern vielmehr nach den anderen Umständen. Wenn man mit Leichtenstern als richtig annimmt, daß die Zahl der von einem weiblichen Exemplar des Ankylostomumwurmes ausgeschiedenen Eier täglich etwa 6- bis 8000 beträgt, und daß die weiblichen Tiere diese Eierausscheidung etwa 10 Jahre lang hindurch fortsetzen, so können selbst, wenn bei den einzelnen Menschen nur wenig Ankylostomumwürmer im Darme vorhanden sind, wenn er also ganz sicher noch nicht zu den eigentlichen Wurmkranken gerechnet werden kann, doch so viele wirksame Infektionsstoffe von diesen wenigen Würmern produziert werden, daß auch von diesen wenigen Würmern bzw. von dem einen Wurmträger eine erhebliche Gefahr für die mit ihm zusammenlebenden bzw. arbeitenden Menschen resultiert. Die von den Wurmträgern ausgehende Gefahr ist um so größer, als ja ihre Zahl, wie oben erwähnt, schätzungsweise mehr als 10mal so groß ist (bzw. damals gewesen ist) als die der „Wurmkranken". Von Bedeutung ist also vielmehr, ob die Wurmbehafteten mit ihren Fäkalien unvorsichtig sind, und ob die ankylostomeneierhaltigen Faeces unter Bedingungen kommen, unter denen sich die Eier zu eingekapselten Larven entwickeln können. Das ist, wie alle Untersuchungen gezeigt haben, besonders dort der Fall, wo etwas höhere Temperatur und genügende Feuchtigkeit vorhanden sind. Dazu gehört, daß an das einzelne Ankylostomumei auch ausreichend Sauerstoff herantreten kann. Hier in unserm Gebiet sind, wie das bereits am Anfang erwähnt ist, derartige Momente besonders im unterirdischen Steinkohlenbergbau gegeben, und wir haben es daher von jeher für richtig angesehen, bei allen Maßregeln, die sich auf die Bekämnfung der Krankheit im Steinkohlenbergbau unseres Gebietes beziehen, keinerlei Unterschied zwischen „Wurmkranken" und „Wurmbehafteten" zuzulassen.

Die weiteren Beobachtungen haben gezeigt, daß nicht nur die Zahl der Wurmkranken, sondern auch die der sogenannten gesunden Wurmträger, wenn auch naturgemäß langsamer, ganz gewaltig nachgelassen hat. Schon hier möchte ich vorwegnehmen, daß ich nach allen mir zur Verfügung stehenden Unterlagen, wie im folgenden näher begründet werden soll, die Abnahme der Zahl der „Wurmträger" auf mehr als 99,3% schätze. Dazu muß wohl zunächst angegeben werden, welchen Stand die Zahl der Wurmträger im Jahr 1903, d. h. überall nach Beendigung der ersten vom Oberbergamt in Dortmund vorgeschriebenen mikroskopischen Untersuchung der Belegschaft gehabt hat.

Das erste Resultat über die Durchmusterungsuntersuchungen auf allen Zechen des Oberbergamtsbezirks Dortmund lag etwa bis zum Herbst des Jahres 1903 vor. Es wurde vom Handelsminister im Reichsanzeiger veröffentlicht in folgender Form:

Name des Bergreviers	Zahl der untersuchten unterirdisch beschäftigten Bergleute	Zahl der Wurmbehafteten	
		absolut	in Prozenten der unterirdischen Belegschaft
Hamm	812	30	3,7
Dortmund I	12 398	195	1,6
Dortmund II	13 976	435	3,1
Dortmund III	13 874	3 882	28,0
Ost-Recklinghausen	11 223	1 126	10,0
West-Recklinghausen	11 780	275	2,3
Witten	9 240	372	4,0
Hattingen	8 207	512	6,2
Süd-Bochum	9 411	874	9,3
Nord-Bochum	10 711	2 359	22,0
Herne	12 785	2 373	18,6
Gelsenkirchen	10 603	516	4,9
Wattenscheid	12 987	1 301	10,0
Ost-Essen	10 917	157	1,4
West-Essen	11 098	256	2,3
Süd-Essen	8 378	1 197	14,3
Werden	1 316	210	16,0
Oberhausen	19 014	1 091	5,7
insgesamt	188 730	17 161	9,09%

Es stellte sich also damals gegen Ende 1903 heraus, daß von den insgesamt unter Tage beschäftigten 188730 Mann nicht weniger als 17161 = 9,09% wurmbehaftet waren. Von dieser Zahl, die so gewonnen ist, daß auf den Zechen, bei denen nur Stichprobenuntersuchungen gemacht sind, das Ergebnis der Stichprobenuntersuchungen auf die Gesamtbelegschaft übertragenwurde, muß man ausgehen, wenn man sich klar machen will, welche Erfolge in der Bekämpfung der Krankheit nach einer gewissen Zeit und bis zum heutigen Tage gemacht worden sind. Von den 234 Schachtanlagen, die damals in Betrieb waren, waren 121, d. h. etwas mehr als die Hälfte, nicht als verseucht angenommen, während 113 als leichte oder schwerer verseucht gefunden wurden. Die nicht verseuchten Anlagen sind auch später mit vielleicht einer oder zweier Ausnahmen stets frei von der Krankheit geblieben. Auf den nicht verseuchten Zechen waren etwa 115000 Bergleute beschäftigt, die bei diesen gefundenen ca. 2600 Infektionen = 2,3% waren sämtlich auf früheren Arbeitsstellen, die eben verseucht waren, äquiriert; unter den etwa 74000 auf den 113 verseuchten Schachtanlagen wurden dagegen 14550 Wurmbehaftete = fast 20% der Belegschaft gefunden.

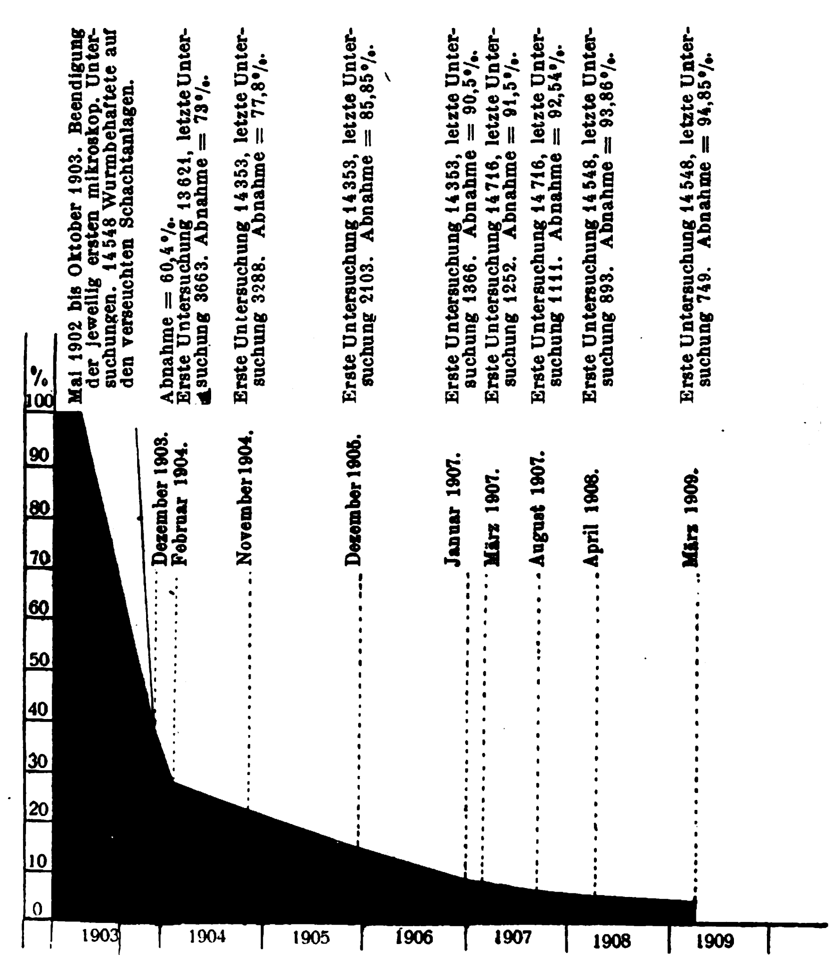
Für die Darstellung der weiteren Abnahme der Zahl der Wurmträger möchte ich aus meinen früheren Veröffentlichungen folgende Daten wieder holen:

Bis zum 1. Dezember 1903 hatten nach Ermittelung des Preußischen Handelsministeriums bei 63000 Mann, unter denen 12157 Wurmträger bei

der erstmaligen Untersuchung waren, wiederholte Durchmusterungen stattgefunden. Damals war das Resultat der jeweilig ersten Untersuchung so gewesen, daß die Zahl der ermittelten Wurmbehafteten schon auf 4819, d. h. um 60,4% gesunken war. Im Februar 1904 lag von 86 Zechen das Ergebnis mehrmaliger Durchmusterungen vor. Auf diesen war inzwischen die Zahl der Wurmbehafteten von 13621 auf 3663, d. h. um 73% gesunken. Von Anfang November 1904 berichtete Steinhaus auf Veranlassung des Oberbergamts zu Dortmund über die Abnahme der Wurmkrankheit auf den mehrfach untersuchten Zechen, daß damals die Zahl der Wurmträger von 14353 auf 3288, d. h. um 77,8%, für Dezember 1905 auf 2103 = 85,35 und im Jahre 1907 auf 1366, d. h. um 90,5% der anfänglichen Zahl gesunken sei. Im Jahre 1906 ist von Löbker und mir in einer auf Veranlassung des Reichsgesundheitsamts in den Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamt, Bd. 23, Heft 2, folgende Tabelle mitgeteilt worden:

Lfd. Nr.	Bergrevier	Zahl der untersuchten Schachtanlagen	Zahl der durch mikroskopische Untersuchungen als verseucht erkannten Schachtanlagen	Zahl der bei der ersten Musterung ermittelten Wurmbehafteten	Zahl der bei der jeweilig letzten Musterung ermittelten Wurmbehafteten	Abnahme der Wurmbehafteten %
1	Hamm	3	—	—	—	—
2	Dortmund I	19	2	23	11	12 = 52,2
3	Dortmund II	15	5	147	21	126 = 85,7
4	Dortmund III	14	12	3 596	726	2 870 = 79,8
5	Ost-Recklinghausen	13	8	927	91	836 = 90,2
6	West-Recklinghausen	12	1	124	2	122 = 98,4
7	Witten	15	3	126	55	71 = 56,3
8	Hattingen	18	6	146	17	129 = 88,4
9	Süd-Bochum	12	9	819	109	710 = 86,7
10	Nord-Bochum	12	12	2 098	517	1 581 = 75,4
11	Herne	8	8	2 180	182	1 998 = 91,7
12	Gelsenkirchen	11	10	477	54	423 = 88,7
13	Wattenscheid	12	9	1 237	218	1 019 = 82,4
14	Ost-Essen	12	3	29	5	24 = 82,8
15	West-Essen	16	3	430	51	379 = 88,1
16	Süd-Essen	18	12	635	148	487 = 76,7
17	Werden	8	—	—	—	—
18	Oberhausen	16	10	954	145	809 = 84,8
		234	113	13 948	2 352	11 596 = 83,1

Die jeweils erste Untersuchung auf den in Rücksicht gezogenen 113 verseuchten Zechen hatte also 13948, die jeweilig letzte Untersuchung 2352 Wurmbehaftete erkennen lassen. Es war also damals, innerhalb von gut 2 Jahren eine Abnahme der Wurmbehaftung von 83,1% zu erkennen gewesen. In derselben Weise wurde festgestellt, daß bis zum April 1908 (in 5 Jahren) eine Abnahme von 93,86%, bis zum März 1909 eine Abnahme der Krankheit um 94,85% erfolgt war (s. Tabelle). In den ersten zwei Jahren war die Abnahme sehr rasch erfolgt, hatte dann aber ein langsameres Tempo eingeschlagen, da die Zeit der Durchmusterungs-



Graphische Darstellung der Abnahme der Wurmkrankheit auf den verseuchten Zechen des Oberbergamtsbezirks Dortmund nach dem Ergebnis der mikroskopischen Gesamtdurchmusterung der Belegschaften in der Zeit vom Mai/Oktober 1903 bis März 1909.

untersuchungen seit 1905 sehr verringert war und damit die Intensität der Bekämpfung nachgelassen hatte.

Aber auch seit der Zeit sind weitere bedeutsame Erfolge erzielt worden. Wir können allerdings die im vorigen gegebene Statistik nicht fortsetzen, da mittlerweile ein anderes schärferes Untersuchungsverfahren, nämlich die kulturelle Untersuchung, Platz gegriffen hat und in immer mehr steigendem Umfang ausgeführt worden ist. So ist eine Zunahme in der Ermittlung der positiven Leute bei den Durchmusterungsuntersuchungen im Jahre 1910 (Tabelle S. 222) lediglich auf dies schärfere Untersuchungsverfahren zurückzuführen.

Ich möchte nun zunächst noch einige Beispiele geben, die dartun sollen, in welcher Weise auf den verschiedenen am stärksten verseucht gewesenen Zechen des Oberbergamts Dortmund die Abnahme erfolgt ist, und führe dazu 20 dieser Schachtanlagen namentlich und genau an.

Adolf von Hansemann I—III.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterungen	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten	
					absolut	v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	1320	1201	326	27,14
2	„	1903	1335	1292	234	18,11
3	„	1903	1362	1138	140	12,30
4	„	1903	1375	1221	82	6,72
5	„	1904	1371	1282	30	2,34
6	„	1904	1388	1274	90	7,06
7	„	1904	1428	1193	55	4,61
8	„	1904	1431	1316	43	3,27
9	„	1905	1436	1291	30	2,32
10	„	1905	1441	1309	27	2,06
11	„	1905	1456	1322	29	2,19
12	„	1906	1512	1387	22	1,59
13	„	1906	1524	1392	10	0,72
14	„	1908	1667	1568	19	1,21
15	„	1910	2097	1865	16	0,86
16	„	1912	2987	1187	4	0,34

In den Jahren 1921—1924 sind im ganzen noch 135 Mann kulturell untersucht worden, unter denen 1 Probe positiv war = 0,8%.

Alstaden I./II.

Lfd. Nr. der Durch-mustrrung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten	
					absolut	v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	620	620	3	0,48
2	„	1904	700	210	2	0,95
3	„	1905	753	113	1	0,88
4	„	1906	832	134	3	2,24
5	„	1907	863	140	8	5,71
6	„	1909	805	128	8	6,25
7	kulturell	1910	852	836	231	27,63
8	„	1912	839	838	72	8,59
9	„	1913	845	174	3	1,72
10	„	1914	851	851	14	1,64

In den Jahren 1921—1924 sind noch 39 Mann ohne positives Resultat untersucht worden.

Borussia & Oespel.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten	
					absolut	v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	629	311	129	41,47
2	„	1903	623	100	17	17,00
3	„	1903	615	72	9	12,50
4	„	1903	649	57	5	8,77
5	„	1903	703	50	4	8,00
6	„	1904	723	49	3	6,12
7	„	1904	732	78	7	8,97
8	„	1904	700	67	6	8,96
9	„	1904	705	40	3	7,50
10	„	1904	713	54	2	3,70
11	„	1905	590	46	2	4,35
12	„	1907	437	64	6	9,38
13	„	1908	623	52	2	3,85
14	„	1909	674	42	3	4,76
15	„	1910	692	55	4	7,27
16	„	1911	897	80	1	1,25
17	„	1912	965	74	—	—

Von 1921 bis 1924 sind weiter noch 56 Mann untersucht, ohne daß ein positives Resultat erhoben wurde.

Caroline.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Starke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten	
					absolut	v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	625	694	212	30,55
2	„	1903	624	592	149	25,17
3	„	1903	655	669	61	9,12
4	„	1904	660	700	48	6,86
5	„	1904	689	703	47	6,69
6	„	1904	698	698	40	5,73
7	„	1904	690	664	33	4,97
8	„	1904	678	694	41	5,91
9	„	1905	721	704	23	3,27
10	„	1905	709	710	19	2,68
11	„	1905	686	746	18	2,41
12	„	1906	689	722	11	1,52
13	„	1907	662	680	11	1,62
14	„	1909	700	695	2	0,29
15	„	1911	714	722	1	0,14

In den Jahren 1921 bis 1924 sind dann auch 81 Mann ohne positiven Befund kulturell untersucht worden.

Carolus Magnus.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten absolut	Zahl der Wurmbehafteten v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	662	662	61	9,21
2	„	1903	661	661	41	6,20
3	„	1904	699	699	43	6,15
4	„	1904	700	700	28	4,00
5	„	1904	720	720	22	3,06
6	„	1904	712	712	8	1,12
7	„	1905	791	791	12	1,52
8	„	1906	697	697	21	3,01
9	„	1907	879	879	9	1,02
10	„	1909	800	800	10	1,25
11	„	1910	827	827	11	1,33
12	kulturell	1911	827	827	56	6,77

In den Jahren 1921 bis 1924 noch kulturell untersucht 74 Mann, davon positiv 0 = 0%.

Erin I./II., III.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten absolut	Zahl der Wurmbehafteten v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	1365	1357	1011	74,50
2	„	1903	1463	1091	384	35,20
3	„	1903	1495	1468	226	15,40
4	„	1903	1498	1496	187	12,50
5	„	1904	1479	1471	163	11,08
6	„	1904	1488	1481	139	9,39
7	„	1904	1469	1450	124	8,55
8	„	1904	1469	1469	144	9,80
9	„	1905	1456	1447	109	7,53
10	„	1905	1436	1438	97	6,75
11	„	1905	1428	1426	83	5,82
12	„	1905	1495	1484	70	4,72
13	„	1906	1481	1465	54	3,69
14	„	1906	1468	1441	41	2,85
15	„	1906	1496	1498	29	1,94
16	„	1908	1670	1743	22	1,26
17	„	1910	1569	1716	15	0,87
18	„	1911	1677	1725	9	0,52
?	kulturell	1920/21	?	1193	83	7

Im ganzen von 1922 bis 1924 kulturell untersucht 57 Mann mit 4 positiven Resultaten.

Graf Schwerin I., II. und III.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten absolut	Zahl der Wurmbehafteten v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	1228	1232	814	66,07
2	„	1903	1275	1227	542	44,17
3	„	1903	1230	377	172	45,62
4	„	1905	1314	1328	406	30,57
5	„	1905	1321	1329	331	24,91
6	„	1906	1257	1309	244	18,64
7	„	1906	1230	1260	154	12 22
8	„	1907	1291	1287	98	7,61
9	„	1907	1341	1462	91	6,22
10	„	1908	1378	1590	42	2,64
11	„	1910	1422	1574	73	4,64
12	kulturell	1910	1400	1466	256	18,21
13	mikr.	1911	1345	1273	12	0,94
?	kulturell	1921/22	?	2371	9	0,4

In den Jahren 1923 und 1924 sind noch 22 Mann ohne positives Resultat untersucht worden.

Ver. Hannibal I./III.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten absolut	Zahl der Wurmbehafteten v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	876	846	325	38,42
2	„	1903	912	986	218	22,11
3	„	1903	956	962	133	13,83
4	„	1903	1048	1002	131	13,07
5	„	1904	1445	1650	133	8,06
6	„	1905	1650	2140	166	7,76
7	„	1905	1601	1888	103	5,46
8	„	1906	1642	2383	134	5,62
9	„	1907	1748	2296	74	3,22
10	„	1908	1985	2477	44	1,78
11	„	1911	1842	1718	43	2,50
12	kulturell	1913	1913	1890	96	5,08
?	„	1915	—	1538	9	0,58

In den Jahren 1921 bis 1924 untersucht 119 Mann, davon 0 positiv = 0%

Holland III./IV.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten absolut	v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	1567	1835	770	41,96
2	„	1903	1546	1757	182	10,36
3	„	1903	1568	2071	146	7,05
4	„	1904	1653	1916	86	4,49
5	„	1904	1571	1890	242	12,80
6	„	1904	1511	1655	154	9,31
7	„	1904	1485	1953	127	6,50
8	„	1905	1497	2191	153	6,98
9	„	1905	1483	2280	82	3,60
10	„	1906	1555	2044	55	2,69
11	„	1906	1472	2150	26	1,21
12	„	1907	1461	1618	17	1,05
13	„	1908	1815	2004	8	0,40
14	„	1911	1766	386	—	—
?	kulturell	1914	ca. 1700	370	1	0,27

In den Jahren 1921 bis 1924 kulturell untersucht 96 Mann ohne positiven Befund.

Julia.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten absolut	v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	1168	1168	228	19,52
2	„	1903	1160	1160	153	13,19
3	„	1903	1079	1079	87	8,06
4	„	1903	1103	1103	40	3,63
5	„	1903	1098	1098	44	4,01
6	„	1903	1093	1093	51	4,67
7	„	1903	1105	1105	10	0,90
8	„	1904	1088	1088	16	1,47
9	„	1904	1063	1063	10	0,94
10	„	1904	1075	1075	7	0,65
11	„	1905	1064	1064	14	1,32
12	„	1905	1022	1022	14	1,37
13	„	1905	1094	1094	15	1,37
14	„	1906	996	996	8	0,80
15	„	1907	1279	1279	5	0,39
16	„	1907	1394	1394	8	0,57
17	„	1909	1207	1207	5	0,41
18	„	1910	1250	1250	3	0,24
19	„	1912	1424	1424	3	0,21
?	kulturell	1914	ca. 1400	299	1	0,3

In den Jahren 1921 bis 1924 noch kulturell untersucht 140 Mann ohne positiven Befund.

König Ludwig I./II., III./IV.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten	
					absolut	v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	1789	1711	663	38,75
2	„	1903	1771	1853	577	31,14
3	„	1903	1865	1835	268	14,60
4	„	1904	1921	1881	203	10,79
5	„	1904	1948	1908	166	8,70
6	„	1904	1894	1913	136	7,11
7	„	1904	1797	1860	124	6,67
8	„	1904	1796	1788	100	5,59
9	„	1904	1826	1850	90	4,86
10	„	1904	1834	1720	70	4,07
11	„	1904	1839	1746	58	3,32
12	„	1905	1767	1817	46	2,53
13	„	1905	1715	1734	38	2,19
14	„	1905	1764	1702	28	1,65
15	„	1906	1967	1858	39	2,10
16	„	1906	1798	2059	38	1,85
17	„	1907	1873	2019	23	1,14
18	„	1907	2114	2521	28	1,11
19	„	1907	2254	2766	20	0,72
20	„	1909	2133	2595	4	0,15
21	„	1912	1907	2046	1	0,05

In den Jahren 1921 bis 1924 sind noch 598 Mann kulturell untersucht mit zwei positiven Resultaten = 0,3%.

Lothringen I./II., III. und IV.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten	
					absolut	v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	1334	1334	748	56,07
2	„	1903	1636	1636	404	24,69
3	„	1904	1402	1402	217	15,48
4	„	1904	1551	1551	170	10,96
5	„	1904	1467	1467	106	7,23
6	„	1904	1423	1423	162	11,38
7	„	1905	1497	1497	84	5,61
8	„	1905	1524	1524	81	5,31
9	„	1905	1397	1397	66	4,72
10	„	1906	1370	1370	51	3,72
11	„	1906	1351	1351	38	2,81
12	„	1907	1780	1780	4	0,22
13	„	1909	1942	1942	3	0,15
14	„	1911	1656	1656	1	0,06
15	kulturell	1913	1796	448	10	2,23
?	„	1917		550	2	0,36

In den Jahren 1921 bis 1924 sind 301 Mann kulturell untersucht ohne positiven Befund = 0%.

Oberhausen I./II./III.

Lfd. Nr. der Durchmusterung	Art der Durchmusterung	Zeit der Durchmusterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durchmusterung	Zahl der Durchmusterten	Zahl der Wurmbehafteten absolut	Zahl der Wurmbehafteten v. H. der Durchmusterten
1	mikr.	1903	2203	2203	329	14,93
2	„	1903	1843	1843	55	2,98
3	„	1903	1832	1832	37	2,02
4	„	1904	1923	1923	36	1,87
5	„	1904	1847	1847	44	2,38
6	„	1904	1846	1846	54	2,93
7	„	1904	2001	2001	63	3,15
8	„	1905	1937	1937	58	2,99
9	„	1905	1937	1937	63	3,25
10	„	1905	1924	1924	65	3,38
11	„	1905	1950	1950	64	3,28
12	„	1905	2159	2159	58	2,69
13	„	1906	2252	2252	64	2,84
14	„	1906	2127	2127	63	2,96
15	„	1906	1933	1933	55	2,85
16	„	1906	1865	1865	44	2,36
17	„	1907	1761	1761	45	2,56
18	„	1907	1825	1825	47	2,58
19	„	1907	1889	1889	47	2,49
20	„	1907	1800	1800	48	2,67
21	„	1908	1770	1770	45	2,54
22	„	1908	1648	1648	43	2,61
23	„	1908	1672	1672	39	2,33
24	„	1909	1766	1766	46	2,60
25	„	1909	1900	1900	48	2,55
26	„	1909	1779	1779	108	6,07
27	kulturell	1910	1754	1754	347	19,78
28	„	1911	1910	1910	219	11,47
29	„	1912	1919	1919	122	6,36
30	„	1913	1914	2073	70	3,38

In den Jahren 1921 bis 1924 sind noch 760 Mann kulturell untersucht mit 3 = 0,4% positiven Befunden.

Ver. Präsident II.

Lfd. Nr. der Durchmusterung	Art der Durchmusterung	Zeit der Durchmusterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durchmusterung	Zahl der Durchmuserten	Zahl der Wurmbehafteten absolut	Zahl der Wurmbehafteten v. H. der Durchmusterten
1	mikr.	1903	509	495	213	43,03
2	„	1903	480	171	68	39,77
3	„	1903	425	405	64	15,80
4	„	1903	496	498	38	7,63
5	„	1904	492	490	12	2,45
6	„	1905	498	566	4	0,71
7	„	1905	463	461	0	0,00
8	„	1908	468	693	0	0,00
9	kulturell	1911	507	502	183	36,45
?	„	1917	634	634	0	0,00

In den Jahren 1921 bis 1924 sind noch 144 Mann kulturell untersucht mit 0 = 0% positiven Befunden.

Recklinghausen I./II.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten	
					absolut	v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	1151	1151	144	12,51
2	„	1903	1136	1136	123	10,83
3	„	1903	1164	1164	82	7,04
4	„	1903	1146	1146	38	3,32
5	„	1904	1208	1208	36	2,98
6	„	1904	1306	1306	52	3,98
7	„	1904	1239	1239	32	2,58
8	„	1904	1227	1227	30	2,44
9	„	1904	1199	1199	33	2,75
10	„	1905	1375	1375	37	2,69
11	„	1905	1404	1404	53	3,77
12	„	1905	1372	1372	43	3,13
13	„	1905	1316	1316	26	1,98
14	„	1905	1226	1226	27	2,20
15	„	1905	1241	1241	26	2,10
16	„	1906	1266	1266	23	1,82
17	„	1906	1307	1307	33	2,52
18	„	1906	1383	1383	43	3,11
19	„	1906	1565	1565	12	0,77
20	„	1907	1682	1682	13	0,77
21	„	1909	1450	1450	1	0,07
22	„	1910	1269	1269	2	0,16
23	„	1912	1237	1237	1	0,08

In den Jahren 1921 bis 1924 sind noch 282 Mann kulturell untersucht mit 7 positiven Befunden = 2,7%

Westhausen I., II., III.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten	
					absolut	v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	627	627	228	36,36
2	„	1903	627	606	84	13,86
3	„	1903	625	605	87	14,38
4	„	1904	638	621	165	26,57
5	„	1904	651	649	63	9,71
6	„	1904	662	654	47	7,19
7	„	1904	663	654	12	1,83
8	„	1906	749	737	3	0,41
9	„	1907	778	754	7	0,93
10	„	1908	1031	1020	2	0,20
11	„	1911	1139	1127	6	0,53
?	kulturell	1918	1180	180	7	4,0

In den Jahren 1921 bis 1924 sind kulturell untersucht 219 Mann ohne positiven Befund = 0%.

Shamrock I./II.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten absolut	Zahl der Wurmbehafteten v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	2126	2066	803	38,87
2	„	1903	2110	2374	676	28,48
3	„	1903	2045	2263	389	17,19
4	„	1903	2126	2351	230	9,78
5	„	1904	2205	2408	199	8,26
6	„	1904	2215	2371	149	6,28
7	„	1904	2086	2224	97	4,36
8	„	1904	1989	2107	55	2,61
9	„	1904	1919	2129	33	1,55
10	„	1904	2096	1350	20	1,49
11	„	1905	1528	1346	22	1,63
12	„	1905	2061	1203	17	1,41
13	„	1905	2054	1198	21	1,75
14	„	1905	2007	1266	8	0,83
15	„	1905	1982	1129	10	0,89
16	„	1905	1974	1195	7	0,59
17	„	1905	1974	1183	7	0,59
18	„	1905	1976	1242	7	0,56
19	„	1905	2029	1174	2	0,17
20	„	1906	2114	1169	6	0,51
21	„	1906	2156	1241	6	0,48
22	„	1906	2157	1253	7	0,56
23	„	1906	2090	1245	4	0,32
24	„	1906	2060	2245	19	0,85
25	„	1906	2072	918	7	0,76
26	„	1906	2173	954	4	0,42
27	„	1906	2305	1012	5	0,49
28	„	1907	2359	921	4	0,43
29	„	1907	2444	927	3	0,32
30	„	1907	2410	817	4	0,49
31	„	1907	2306	938	—	0,00
32	„	1907	2196	2234	4	0,18
33	„	1908	2386	884	1	0,11
34	„	1908	8356	881	4	0,45
35	„	1909	2340	779	8	1,03
36	„	1909	2126	669	14	2,09
37	„	1910	2276	682	3	0,44
38	„	1910	2213	2359	25	1,06
39	kulturell	1911	2192	727	40	5,50
40	„	1911	—	1274	52	4,08
41	mikr.	1911	191	182	9	4,95
42	„	1911	2147	595	20	3,36
43	„	1912	2344	562	9	1,60
44	„	1912	2832	540	15	2,78
45	„	1912	155[1])	151	48	—
?	kulturell	1914	848[2])	848	14	1,65

In den Jahren 1921 bis 1924 sind noch 466 Mann kulturell untersucht mit 1 positivem Befund = 0,22%.

[1]) Betrifft nur 1 Steigerrevier.
[2]) Bezieht sich nur auf 4 Steigerreviere!

Roland.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten	
					absolut	v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	695	678	119	17,55
2	„	1903	683	401	23	5,74
3	„	1904	690	525	19	3,62
4	„	1904	678	542	27	4,98
5	„	1904	680	546	11	2,01
6	„	1904	675	570	11	1,93
7	„	1904	678	597	16	2,68
8	„	1905	672	576	20	3,47
9	„	1905	683	610	17	2,79
10	„	1905	670	605	11	1,82
11	„	1906	650	534	8	1,50
12	„	1907	663	650	8	1,23
13	„	1907	660	612	15	2,45
14	„	1908	668	648	9	1,39
15	„	1908	675	630	10	1,59
16	„	1908	672	580	8	1,38
17	„	1910	683	627	32	5,10
18	kulturell	1910	665	620	37	5,97
19	mikr.	1912	680	669	4	0,60

In den Jahren 1921 bis 1924 sind noch 52 Mann kulturell untersucht, ohne positiven Befund.

Wolfsbank & Neuwesel.

Lfd. Nr. der Durch-musterung	Art der Durch-musterung	Zeit der Durch-musterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durch-musterung	Zahl der Durch-musterten	Zahl der Wurmbehafteten	
					absolut	v. H. der Durch-musterten
1	mikr.	1903	687	664	309	47,98
2	„	1904	694	660	165	25,00
3	„	1904	712	665	126	18,95
4	„	1904	699	673	87	12,93
5	„	1904	698	675	69	10,22
6	„	1904	709	681	41	6,02
7	„	1905	708	694	36	5,19
8	„	1905	698	669	46	6,88
9	„	1905	704	662	30	4,53
10	„	1905	700	669	25	3,74
11	„	1905	736	669	16	2,39
12	„	1906	779	688	29	4,22
13	„	1906	802	708	9	1,27
14	„	1907	908	846	9	1,06
15	„	1908	929	927	31	3,34
16	„	1909	866	833	5	0,60
17	„	1911	864	835	—	0,00
?	kulturell	1916	ca. 1050	1045	181	17,36

In den Jahren 1921 bis 1924 sind untersucht 180 Mann, davon 5 positiv.

Wiesche.

Lfd. Nr. der Durchmusterung	Art der Durchmusterung	Zeit der Durchmusterung	Stärke der unterirdischen Belegschaft zur Zeit der Durchmusterung	Zahl der Durchmusterten	Zahl der Wurmbehafteten absolut	Zahl der Wurmbehafteten v. H. der Durchmusterten
1	mikr.	1903	680	741	305	41,16
2	"	1903	680	725	190	26,21
3	"	1904	779	950	141	14,84
4	"	1904	779	350	48	13,71
5	"	1904	779	920	85	9,24
6	"	1904	779	839	50	5,96
7	"	1905	825	898	55	6,12
8	"	1905	825	817	35	4,28
9	"	1905	825	855	27	3,16
10	"	1905	825	811	18	2,22
11	"	1906	821	807	13	1,61
12	"	1907	891	876	9	1,03
13	"	1908	940	967	4	0,41
14	"	1910	966	908	1	0,11
?	kulturell	1916	ca. 900	338	0	0,00

In den Jahren 1921 bis 1924 sind kulturell untersucht 152 Mann mit 2 positiven Befunden = 1,3%.

Aus all diesen Zahlen ist zu ersehen, daß nicht nur die Ankylostomiasis als Krankheit genommen aus unserm Bezirk verschwunden ist, sondern daß auch die Zahl der nur wurmbehafteten Personen, die außer der Ausscheidung der Eier in ihren Faeces keinerlei Krankheitssymtome darbieten, ganz ungeheuer zurückgegangen ist. Das ist in erster Linie dadurch ermöglicht worden, daß die sämtlichen unterirdisch beschäftigten Bergleute in hiesiger Gegend, die zur Zeit, wie gesagt, etwa 350000 Mann ausmachen, dauernd unter einer gewissen mikroskopischen Kontrolle gestanden haben. Wenn wir uns ein Bild davon machen wollen, wie groß die Abnahme der Wurmbehafteten hier im Ruhrkohlengebiet ist, so kann ich dazu vielleicht noch folgendes Material verwenden:

Seit etwa 3 Jahren haben wir uns von sämtlichen Krankenhäusern der hiesigen Gegend möglichst viele Stuhlproben ausgebeten von Bergleuten, die wegen irgend einer anderen Affektion, sei es einer Verletzung, oder auch einer internen Krankheit, in den hiesigen Krankenhäusern liegen. Die Kranken stammen von etwa 150 verschiedenen Schachtanlagen, die Proben aus etwa 40 verschiedenen Krankenhäusern. Bisher haben wir im ganzen 4500 Mann untersucht, unter denen 3 Wurmbehaftete befunden sind. Das würde einen Prozentsatz von unter 0,07 ausmachen. Wenn auch die Zahl dieser Untersuchungen für die Gesamtbelegschaft noch nicht allzu groß ist, so glaube ich nach allen mir zur Verfügung stehenden Unterlagen, auch nach den oben mitgeteilten Statistiken, doch, daß sie etwa den tatsächlichen Verhältnissen entspricht. Ich habe von keiner Zeche auch nur den Verdacht, daß mehr als höchstens nur ganz vereinzelte Wurmbehaftete vielleicht unter der Belegschaft zurzeit vorhanden sind. Wenn ich den ganzen Bezirk zusammenfasse, so mögen vielleicht noch 2—300 Wurm-

behaftete im hiesigen Gebiet sein, die sich unter 350000 unterirdisch beschäftigten Bergleuten ganz zerstreut verbergen. Selbstverständlich würde es möglich sein, auch die letzten Reste durch kulturelle Untersuchungen der Faeces der gesamten Belegschaften noch ausfindig und unschädlich zu machen. Aber das würde einen derartigen Aufwand an Arbeit und Geld bedeuten, daß wir Zweifel haben, ob der zu erwartende Nutzen damit in Übereinstimmung steht, zumal wir auf eine dauernde mikroskopische Überwachung, auch wenn der allerletzte Wurmträger im hiesigen Gebiet verschwunden ist, doch nicht verzichten wollen. Wenn ich so die jetzt von uns gefundenen bzw. angenommenen Zahlen mit dem ursprünglichen Stand von 1903/04 vergleichen will, so muß ich davon ausgehen, daß damals bei rein mikroskopischer Untersuchung unter 188730 Mann 17161 = 9,09% wurmbehaftet befunden sind, während in den Jahren 1921 bis 1924 bei einer 3- bis 4mal schärferen Untersuchungsmethode für 350000 unterirdisch beschäftigte Bergleute nur etwa 200 bis 300 Wurmbehaftete noch angenommen werden. Wenn man den damaligen Prozentsatz von 9,09 dem derzeitigen Prozentsatz von vielleicht 0,07% gegenüberstellt, so haben wir eine Abnahme auch der Wurmbehafteten um buchstäblich mehr als 99,3%. Ich glaube, daß diese Zahl dem heutigen Stande der Ankylostomiasis im Ruhrkohlengebiet entspricht.[1])

Nach dem Kriege waren gewisse Sorgen im hiesigen Gebiet aufgetaucht, ob nicht infolge der Kriegs- und Nachkriegsverhältnisse eine Zunahme der Krankheit stattgefunden hatte. Die Bedenken gründeten sich einmal darauf, daß während des Krieges vielfach Leute zur unterirdischen Bergarbeit genommen wurden (Zivilarbeiter aus östlichen Gegenden, Kriegsgefangene u. dgl.), die doch den hygienischen Forderungen im allgemeinen verhältnismäßig wenig Interesse und Verständnis entgegenbrachten. Anderseits waren sicher auch unter den ausländischen Bergarbeitern manche, die von Gruben stammten, auf denen die Bekämpfung der Ankylostomiasis noch nicht so weit vorangeschritten war, wie bei uns. Ferner wurde mir gelegentlich berichtet, daß während des Krieges auch eine Verschmutzung der Arbeitsstelle mit Fäkalien häufiger beobachtet worden sei, als vor demselben. Ebenso hatten wir Bedenken, die aus dem Kriege zurückkehrenden deutschen Bergleute, namentlich diejenigen, die längere Zeit in den Tropen gekämpft hatten, oder auf ausländischen Bergwerken beschäftigt waren, ohne Untersuchung wieder anzulegen. Es war uns bekannt, daß auf einer Reihe von französischen Zechen die Ankylostomiasis in erheblichem Maße verbreitet war, und wir nahmen infolgedessen an, daß unter den deutschen Kriegsgefangenen, die dort gearbeitet hatten, auch Infektionen vorgekommen waren. So wurden auf Veranlassung des Oberbergamts die sämtlichen kriegsgefangenen Bergleute, die sich wieder zur Arbeit unter Tage meldeten, vor ihrer definitiven Wiedereinstellung einer zweimaligen Wurm-

---

[1]) Nachtrag bei der Korrektur: Im letzten halben Jahr (Oktober 1924 bis März 1925) hatten wir auf Veranlassung des Oberbergamts in Dortmund Gelegenheit, von etwa 30 der früher am stärksten verseucht gewesenen Zechen etwa 4000 Stuhlproben aus den Abortkübeln zu untersuchen. Wir fanden ein einziges positives Resultat. Darnach wäre das Ergebnis noch etwas günstiger.

untersuchung unterzogen. In den Jahren 1919 und 1920 haben wir im ganganzen 20585 Proben von zurückgekehrten Kriegsgefangenen untersucht, von denen 166 noch wieder eine Wurmbehaftung ergaben. Die Proben beziehen sich im ganzen auf etwa 12000 Bergleute, von denen 131 positiv waren. Bei 17 von diesen Positiven nehmen wir an, daß sie sich vor dem Kriege in hiesigen Bergwerken infiziert hatten, ihre Ankylostomumbehaftung während des Krieges und der Kriegsgefangenschaft behalten hatten und nun erst nach dem Kriege wieder als wurmbehaftet ermittelt wurden. Bei 5 von ihnen weist die Annamnese während ihrer Kriegsgefangenschaft auf den Aufenthalt in tropischen oder subtropischen Gegenden hin, bei 29 ergab die Befragung keine sicheren Anhaltspunkte, vielfach war nur angegeben, daß sie während ihrer Gefangenschaft in „Frankreich“ oder „auf einem französischen Bergwerk“ gearbeitet hatten. Bei den übrigen 80 können wir aus der Annamnese mit sehr großer Wahrscheinlichkeit entnehmen, daß sie sich auf französischen Bergwerken während ihrer Kriegsgefangenschaft neu angesteckt haben. 38 von diesen Fällen gaben an, daß sie auf der Zeche Mont Rambert bei St. Etienne als Kriegsgefangene gearbeitet hätten, und wir müssen annehmen, da diese 38 zum allergrößten Teil vorher hier auf nicht verseuchten Zechen tätig gewesen sind, daß sie ihre Infektion von Zeche Mont Rambert mitgebracht haben. Da die Zahl der von uns untersuchten Kriegsgefangenen, die auf Mont Rambert gearbeitet haben, noch nicht 100 betragen hat, so muß während des Krieges auf der Zeche, die Gelegenheit Ankylostomum zu aquirieren, eine recht große gewesen sein. Von anderen Zechen, die häufiger vertreten sind, sei die Zeche Flotard (Loire ?) bei St. Etienne mit 8 Fällen, Grand' Combe mit 6, Firminy ebenfalls mit 8, Terrenoire mit 4, Péronnière, Châteauville und Bois mit je 2 Infektionen genannt. Die übrigen Namen sind entweder nicht zu identifizieren und kommen nur einmal in Frage. Eine Anzahl der von uns als wurmbehaftet ermittelten Kriegsgefangenen, namentlich mehrere von denen, die sich auf Mont Rambert infiziert hatten, haben uns über ihre Beobachtungen berichtet; sie gaben an, daß Abortkübel unter Tage auf den von ihnen besuchten Gruben nicht oder nicht in ausreichender Menge und Beschaffenheit vorhanden waren, und daß in weitem Umfange noch damals bei den französischen Bergleuten die Gewohnheit geherrscht habe, den Kot in früher verlassene Grubenstrecken (in den sog. „Alten Mann“ oder sogar in der Nähe der Arbeitsstätte abzulegen. Darnach wäre es wohl nichtzu verwundern, daß auf manchen französischen Bergwerken, und zwar wohl in erster Linie auf denen, die ich namentlich aufgeführt habe, Infektionen mit Ankylostomiasis noch vor einigen Jahren verbreitet waren. Die von uns bei dieser Gelegenheit ermittelten Wurmbehafteten sind sämtlich, da es sich um frühere Bergleute handelt, die noch Knappschaftsangehörige waren, auf Kosten des Allgemeinen Knappschaftsvereins zu Bochum im Krankenhause gewesen und sind durch Wurmkuren von ihren Würmern befreit worden. Auf diese Weise war es möglich, auch der Gefahr, die von den zurückkehrenden Kriegsgefangenen drohte, im hiesigen Gebiet wieder zu begegnen.

Es war von vornherein klar, daß die im Vorhergehenden geschilderten Maßnahmen zur Bekämpfung der Krankheit im Oberbergamtsbezirk

Dortmund nicht ohne erhebliche wirtschaftliche Opfer, sowohl seitens der befallenen Bergleute, wie seitens der Krankenkasse, des Allgemeinen Knappschaftsvereins, wie auch endlich seitens der einzelnen Bergwerksverwaltungen zur Durchführung gebracht werden konnten. Sowohl die Vorschrift über die Aufbringung der Wurmfreiheitsatteste bei der Neuanlegung von Grubenarbeitern (§ 3 der Bergpolizeiverordnung vom 19. Juli 1903) als auch die Vorschrift, daß wurmkranke Bergleute zur Arbeit unter Tage nicht eher wieder zugelassen werden durften, als bis der Nachweis der Wurmfreiheit zuverlässig erbracht ist (§ 6 der Bergpolizeiverordnung) war geeignet, die Beschäftigung der Bergarbeiter zu erschweren. Ebenso wirkten die Abtreibungskuren namentlich im Anfang schädigend auf die wirtschaftlichen Verhältnisse der Betroffenen ein; um Beschwerden wegen dieses letzten Punktes nach Möglichkeit auszuschalten, wurde vom Verein für die bergbaulichen Interessen im Oberbergamtsbezirk Dortmund den sämtlichen Vereinszechen empfohlen, allen Wurmbehafteten für die Zeit der Behandlung im Krankenhause einen Zuschuß zu den knappschaftlichen Unterstützungen in solcher Höhe zu gewähren, daß dadurch der Betrag des vollen Krankengeldes erreicht würde. Manche Zechen sind noch darüber hinausgegangen; ja, einige haben zeitweise sogar unter Anrechnung der knappschaftlichen Unterstützung während der ganzen Behandlung den vollen durchschnittlichen Arbeitslohn gezahlt. Wenn man erwägt, daß schätzungsweise nicht weniger wie 50000 Wurmkuren und zwar größtenteils mit Farnkrautextrakt in den letzten 20 Jahren hier ausgeführt sind, und daß jeder Bergmann während „einer" Wurmkur mindestens 6 Tage gefeiert hat, so sind selbstverständlich die Kosten dieser Behandlungstage recht groß gewesen. Dazu kommt im wesentlichen noch die Zahl der mikroskopischen Untersuchungen, die ich zu nah an 8 Millionen etwa schätzen möchte. Wenn man dann noch annimmt, daß auch für wissenschaftliche Untersuchungen über die Bekämpfung der Wurmkrankheit eine gewisse Summe eingesetzt werden muß, so wird es wohl nicht zu hoch erscheinen, wenn ich sage, daß ich bis zum Jahre 1914 die Kosten, die dem Kohlenbergbau aus der Bekämpfung der Ankylostomiasis erwachsen sind, auf rund 10 Millionen Mark berechnet habe. Sicher sind seit der Zeit noch mehrere Millionen Goldmark an Kosten dazu gekommen; es scheint mir jedoch zu weit zu führen, hier Genaueres darüber zu sagen, da ich für die letzten Jahre lediglich auf Schätzungen angewiesen bin.

Daß diese Kosten nicht vergeblich gewesen sind, mag aus allen Zahlen, die diese Zusammenstellung bringt, hervorgehen. Als im Jahre 1903 infolge der hochgradigenErregung der Gemüter auch die Entdeckung der Verbreitung der Ankylostomiasis im rheinisch-westfälischen Steinkohlenbergbau bzw. die Meinungsverschiedenheiten wegen der besten Methode zu ihrer Bekämpfung beinahe zu einem Streikgrund geworden waren, berief der damalige preußische Handelsminister, Exzellenz Möller, mehrfach Konferenzen ein, an denen außer Vertretern der Behörden und Sachverständigen auch Vertreter der Arbeitgeber und Arbeitnehmer im Steinkohlenbergbau teilnahmen. Die erste dieser Sitzungen leitete er mit den Worten ein, daß wohl noch nie bei der Bekämpfung einer ansteckenden Krankheit mit einer derartigen Energie vorgegangen sei, wie bei der Bekämpfung

der Ankylostomiasis. Es sei durchaus zu erwarten, daß diese Energie nicht ohne großen Erfolg bleiben würde. Meiner Auffassung nach haben sich diese Worte voll bestätigt. Ich kenne kein Bespiel auf der ganzen Erde, in dem es gelungen ist, einen gleichen Erfolg bei der Bekämpfung einer ansteckenden Krankheit zu erzielen.[1])

Für unsere deutschen Verhältnisse nehmen wir in Anspruch, daß dieses Ergebnis nicht etwa auf Zufälligkeiten beruht, oder etwa durch Änderung der metereologischen Faktoren oder sonstiger der Einwirkung der Menschen entzogenen Verhältnisse zu erklären ist, sondern ausschließlich auf die zielbewußte systematische Zusammenarbeit aller im hiesigen Gebiet in Betracht kommenden Faktoren, der Arbeitgeber, der Arbeitnehmer und der Bergbehörden, zurückzuführen ist.[1])

Was in Zukunft uns zu tun übrig bleibt, ist mit wenigen Worten gesagt: Es gilt, die Ankylostomiasis genau nach den Regeln, die sich auch für die Bekämpfung der übrigen Infektionskrankheiten bewährt haben und die im wesentlichen aus den Robert Kochschen Entdeckungen abgeleitet und von M. Kirchner in die Praxis übersetzt sind, zu bekämpfen. Vor allen Dingen muß jede Verschmutzung der Arbeitsstätte unter Tage durch menschliche Fäkalien peinlichst vermieden werden. Bereitstellung von genügend zahlreichen, an geeignete Stellen verteilten, zweckmäßig eingerichteten Abortkübeln, die regelmäßig bedient und entleert werden, ist zweifellos das wichtigste Mittel dazu. Hand in Hand damit gehen muß die Aufklärung der Belegschaft über die Gefahren, welche die Verunreinigung der Gruben durch Fäkalien mit sich bringt, aber auch die strenge Bestrafung derjenigen, die sich eine Verschmutzung haben zu Schulden kommen lassen. Aber darauf darf man sich meiner Überzeugung nach bei den unübersichtlichen und unkontrollierbaren Verhältnissen unter Tage nicht beschränken. Man wird auch dauernd jedem ersten Aufflackern der Wurmbehaftung einer Belegschaft unter Tage ganz besondere Aufmerksamkeit schenken müssen. Mangelhafte Beobachtung in der Beziehung oder auch jetzt noch ein Nachlassen der Überzeugung, daß der Ankylostomumwurm nach wie vor eine Gefahr für unseren Bergbau bedeutet, würde ein verhängnisvoller Fehler sein. Die Gefahr der Ankylostomiasis sowohl dem einzelnen Menschen wie auch einer großen Belegschaft gegenüber, ist zum erheblichen Teil gerade darin begründet, daß sie einen so ausgesprochenen chronischen Charakter hat. Man wird ohne prophylaktische mikro-

---

1) Nachtrag bei der Korrektur: Vor einigen Wochen erhielt ich durch Professor Malvoz in Lüttich eine Arbeit seines Mitarbeiters Prof. Lambinet zugeschickt, in der dieser berichtet, daß im Bezirk Lüttich bei etwa 30000 unterirdisch beschäftigten Bergleuten ein gleicher „Sieg über die Wurmkrankheit" L'Ankylostomiase vaincue Revue d'hygiène 1923 Nr. 8) davongetragen ist. Da ich mit Malvoz, dem ich für manche Anregung auf hygienischem Gebiet zu Dank verpflichtet bin, bis 1914 in dauerndem gedanklichen Austausch auch über unsere gegenseitigen Erfahrungen hinsichtlich der Bekämpfung der Ankylostomiasis stand, freut es mich, ihm hier bestätigen zu können, daß die auch von ihm befolgte Methode unter den gleichen, ja noch schwierigeren Verhältnissen, da die Zahl der bei uns in Betracht kommenden Bergleute eine viel größere war, das gleiche Resultat gehabt hat.

skopische Untersuchungen stets erst dann auf sie aufmerksam, wenn der einzelne Mensch, oder der Bevölkerungskreis, den sie befallen hat, schwer verseucht ist. Bei den einzelnen Menschen dauert es monate- oder jahrelang, bis die objektiv erkennbaren Zeichen der Krankheit auftreten. In unserm Ruhrkohlengebiet hat es nach unserer Auffassung etwa 16 Jahre gedauert (von 1880 bis 1896), bis man auf die Gefährlichkeit der Wurmkrankheit in weiteren Kreisen aufmerksam geworden ist. Die Möglichkeit, im frühen Stadium die Verseuchung einer bestimmten Bevölkerungsgruppe zu erkennen, ist nur durch die Untersuchung der Faeces möglichst zahlreicher Personen, die eben dieser Bevölkerungsgruppe angehören, auf Ankylostomumeier oder -Larven gegeben. So wird meiner Überzeugung nach dauernd dort, wo die unterirdischen Verhältnisse im Bergbau die Verbreitung der Ankylostomen als möglich erscheinen lassen, d. h. bei feuchten und warmen Grubenverhältnissen, selbst wenn der allerletzte Ankylostomumwurm beseitigt ist, was wir in absehbarer Zeit zu erleben hoffen, die zugehörige Belegschaft immer unter der Kontrolle einer gewissen mikroskopischen Untersuchung gehalten werden müssen. Auch bei uns im Ruhrkohlengebiet werden wir einstweilen die mikroskopischen Untersuchungen in irgendeiner Form beibehalten müssen. Bei den jetzigen Zuständen im Ruhrgebiet erscheint es nicht nötig, selbst an einen positiven Befund den Ausschluß von der unterirdischen Grubenarbeit anzuschließen; man wird einen positiven Befund nur zum Anlaß nehmen, den betreffenden Bergmann und seine Umgebung, in erster Linie seine Arbeitskollegen (Kumpel) genau zu überwachen.

Über den Energieverbrauch beim Maschinenschreiben.

Von
Professor Dr. Hermann Ilzhöfer,
Assistent am Institut.
(Aus dem Hygienischen Institut der Universität München.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 27. November 1924.)

Die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen wurden mit einer Forschungsbeihilfe des Rockefeller-Ausschusses, für deren Zuwendung ich auch an dieser Stelle bestens danke, ausgeführt.

Der bei verschiedener Berufsarbeit stattfindende Energieverbrauch wurde meist auf Grund von nach dem Pettenkofer-Voitschen Prinzip ausgeführten Respirationsversuchen aus der Kohlensäureabgabe berechnet (s. bes. Wolpert[1]), Becker-Hämäläinen[2]), Tigerstedt[3]), dagegen nur selten [Chlopin[4]), Okunewsky[5])] nach dem Zuntzschen Verfahren aus dem Sauerstoffverbrauch ermittelt. Dies ist verwunderlich, da die letztere Methode nach den zahlreichen Untersuchungen der Zuntzschen Schule u.a. für die Messung der durch Muskelarbeit verursachten Umsatzsteigerung besonders geeignet ist, aber dadurch erklärlich, daß ihre Anwendung für die Arbeiter allerlei Unbequemlichkeiten, wie die Atmung mit Mundstück und Nasenklemme, die zur Erzielung einwandfreier Resultate unbedingt nötige Ausführung von Vorübungen mit sich bringt, denen sich jene nicht gern unterziehen, so daß man in der Regel keine oder nur zu wenig Versuchspersonen in den betreffenden Fällen dafür findet.

Letzterer Umstand spielt gegenwärtig keine Rolle, da es unter der großen Zahl von Arbeitslosen beiderlei Geschlechts sehr viele Personen gibt, die auch eine mit Unbequemlichkeiten verbundene und vorübergehende berufliche Arbeit gern ausführen, wenn sie ihnen nur eine Verdienstmöglichkeit bietet. Daher schien mir gegenwärtig die Gelegenheit günstig zu sein, um mit Hilfe der Zuntzschen Methode einige Untersuchungen über die durch berufliche Arbeit verursachte Umsatzerhöhung auszuführen.

1) Archiv für Hygiene 26, 68.
2) Skand. Archiv f. Phys. 31, 198.
3) ebenda 45, 82.
4) Archiv für Hygiene 91, 317.
5) ebenda 94, 143.

Sie ist dazu, wenigstens bei leichter bis mittlerer Berufsarbeit, ebenso geeignet, wie zur Bestimmung des Arbeitsumsatzes am Ergostaten, beim Marschieren u. dgl., man muß nur die Ventilanordnung den verschiedenen Arbeitsbedingungen entsprechend anpassen und unter Umständen eine trockene Gasuhr verwenden.

Zunächst stellte ich die nachfolgend beschriebenen Versuche über den Energieaufwand beim Maschinenschreiben an. Da über diese Frage nur ältere Untersuchungen von Benedikt und Carpenter[1]) vorliegen, die zudem nach einer anderen Methode (im Respirationskalorimeter), nur bei Männern und bei einerlei Verwendungsweise der Maschine angestellt wurden, schien es mir im Hinblick darauf, daß das Maschinenschreiben heutzutage nicht nur im gesamten Geschäftsleben eine große Rolle spielt, sondern auch, wenigstens vom weiblichen Geschlecht, häufig als ausschließliche Berufsarbeit ausgeübt wird, wünschenswert, über die einschlägige Frage neue Versuche an männlichen und weiblichen Personen und bei verschiedener Verwendungsweise der Maschine auszuführen.

Unter den mir vom Arbeitsamt zugewiesenen Personen wählte ich je vier männliche (A. bis D.) und weibliche (E. bis H.) aus. G. und H. waren in ihren letzten Stellungen nahezu ausschließlich mit Schreibmaschinentätigkeit, die übrigen außerdem mit anderen üblichen Bureauarbeiten beschäftigt gewesen.

Die zu den Versuchen verwendete Schreibmaschine war eine „Archo“, die den Adlermodellen nachgebildet ist und eine Klaviatur von 3 Tasterreihen mit zusammen 65 Schriftzeichen, 2 Umschaltern und 1 Zwischenraumtaste umfaßt.

Vor den Hauptversuchen wurden mit allen Personen jeweils mehrere Vorversuche gemacht, in denen sie sowohl während der Ruhe als Arbeit an das Atmen mit Mundstück und Nasenklemme gewöhnt wurden und Gelegenheit hatten, sich an der Maschine einzuarbeiten, was bei allen im Hinblick auf ihre seit 2 bis 7 Monaten bestehende Beschäftigungslosigkeit geboten schien, bei B. und C. auch deshalb nötig war, weil sie früher nur auf einer etwas abweichend (mit 2 Tasterreihen und 1 Umschalter) konstruierten Continentalmaschine gearbeitet hatten.

Die Versuche wurden teils mit der nassen, teils mit der trockenen Gasuhr des Zuntzschen Respirationsapparates an den nüchternen Personen in den Vormittagsstunden, 13 Std. nach der letzten Mahlzeit, vorgenommen.

Nachdem die Versuchsperson jeweils vom Gang ins Laboratorium, $\frac{3}{4}$ Std. auf dem Divan liegend, ausgeruht hatte und danach unter den üblichen Kautelen ihr Grundumsatz ermittelt worden war, verließ sie das Ruhebett und setzte sich auf den vor der Schreibmaschine stehenden Stuhl, worauf nach einer weiteren $\frac{1}{4}$ stündigen Pause ihr Gaswechsel in sitzender Stellung und bei der gleichen Körperhaltung wie in der nachfolgenden Arbeitsperiode (mit angelehntem Rücken, auf dem Tisch liegenden Händen, rechtwinklig abgebogenen, am Boden ruhenden Beinen) bestimmt wurde. Hierauf begann sofort die 2 Std. dauernde Arbeits-

1) Journ. of Biol. Chem. 6 (1909) 271; Ref. in Jahr. bez. d. Tierchem. 39, 325.

periode, in der während der ersten 25 Min. jeder Stunde ohne, während der übrigen Zeit mit Mundstück und Nasenklemme geatmet wurde. Die erste Probeentnahme der Atemluft zur Gaswechseluntersuchung erfolgte erst ½ Std. nach Arbeitsbeginn, um die Fehlerquelle der bei Beginn jeder Arbeitsleistung vermehrten Kohlensäureausspülung zu vermeiden. Das Atemrohr wurde durch eine Hilfsperson jeweils in Brusthöhe so aufgehängt, daß es keinen Zug im Munde ausüben und beim Schreiben das Sehen und die Bewegungen der Hände nicht hindern konnte. Die Verwendung des von Zuntz[1]) für Marschversuche angegebenen Zweiwegehahnes ermöglichte bei Aufsammlung der Atemluftproben ohne Herausnahme des Mundstückes eine bequeme Ein- und Ausschaltung der Atemventile, welche nebst der Markierung des während der Probenahme niedergeschriebenen Textes von der Hilfsperson besorgt wurde. 5 Min. nach Beendigung der Arbeitsperiode wurde nochmals der Ruhegaswechsel im Sitzen bei gleicher Körperhaltung wie in der Vorperiode ermittelt. Die einzelnen Probenahmen zur Gaswechseluntersuchung dauerten durchschnittlich 15 Min.

An jeder der acht Versuchspersonen wurden zwei derartige Versuche gemacht, wobei in der Arbeitsperiode des einen die Schreibmaschine zum Abschreiben, in der des anderen nach Diktat benützt wurde. Die Texte wurden in beiden Fällen verschiedenen Kapiteln desselben Buches entnommen. Beim Abschreiben befand sich letzteres in der allen Versuchspersonen gewohnten Lage, links neben der Maschine. In den Vorversuchen hatte ich es anfangs auf ein hinter der Maschine befindliches Pult gestellt, weil ich glaubte, daß hier das Ablesen des Textes weniger Nebenbewegungen veranlassen würde, als bei seitlicher Lage des Buches. Ich kam jedoch bald davon ab, da sich regelmäßig ergab, daß den Versuchspersonen beim Ablesen des in weiter Entfernung und ungewohnter Lage befindlichen Buches das Einhalten der richtigen Zeilenfolge, teilweise auch das Sehen erschwert war, so daß dabei verhältnismäßig mehr Nebenbewegungen gemacht wurden, als bei seitlicher Lage des Textes, die außerdem den praktischen Verhältnissen besser entsprach, als die andere.

Die Ergebnisse der Versuehe sind in Tabelle I im einzelnen, in Tabelle II in den Mittelwerten zusammengestellt.

Die Versuchspersonen waren 18 bis 50 Jahre alt und gesund, nur F. hatte eine Struma und Symptome von Hyperthyreoïdismus (wie vasomotorische Störungen, Beschleunigung und Unregelmäßigkeit des Pulses, vermehrte Schweißsekretion u. a.). Das Gewicht der männlichen Personen (s. die unten folgende Tabelle III) war ihrer Körpergröße entsprechend — bei i. M. 161,3 m 58 kg —, dagegen das der weiblichen, höchstens E. ausgenommen, auffallend nieder — bei i. M. 155,3 cm 44,3 kg. Das war, nach dem keine ursächlichen Krankheiten bestanden (ev. F. ausgenommen), offenbar nur auf Unterernährung zurückzuführen, was erklärlich ist, wenn man berücksichtigt, daß die betreffenden Personen seit 2 bis 5 Monaten nur auf ihre Erwerbslosenunterstützung im Betrage von 1 Mk. pro Tag angewiesen waren, zwei von ihnen (G. und H.) davon auch ihre Mutter zu

1) Höhenklima und Bergwanderungen S. 165.

Tabelle I.

Versuch Nr.	Versuchsperson	Pulsfrequenz		Red. Atemvolum ccm pro Min.		Atemfrequenz		Atemtiefe ccm pro Min.	
		R	A	R	A	R	A	R	A
	A.			7624	—	14,6	—	597,3	—
I.		68	68	8294	7765 8282	17	16,9 18,5	532,7	525,3 511,8
II.		67	68	7030	7638 7035	15,5	15,7 14,6	522,5	560,4 535
	B.			5957	—	12,3	—	551,8	—
III.		66	66	6119	8195 8102	13,2	20 20	535,4	466,9 461,6
IV.		65	64	5510	8581 8725	11	20,5 21,4	573,2	483,4 470,8
				6229	—	12,6	—	571	—
	C.			5564	—	10,3	—	630,4	—
V.		68	69	6660	8242 7973	7,8	17,3 15,9	996,4	556 585,1
VI.				6098	—	9	—	790,8	—
		69	69	5350	7654 7340	8,3	15,7 15,5	755,3	453,8 555
	D.			5694	—	14,8	—	440	—
VII.		72	72	5864	9080 8518	14	22 21,7	478,8	465,5 448,8
VIII.		76	76	5676	9971 9599	12,5	26 26,2	520	439,2 419,5
				5238	—	10,7	—	559,5	—
	E.			7510	—	20,6	—	425,1	—
IX.		78	80	7545	9708 8630	20,8	20 21,3	419,3	566 472,4
				7723	—	22,7	—	396,7	—
X.		79	80	7436	9340 9340	21,4	22,5 22	401,8	480 490,9
				7894	—	23	—	396,9	—
	F.			6099	—	14,6	—	475,9	—
XI.		86	89	5385	7348 6735	15	17,3 16,8	408,9	483,7 456,6
XII.				5314	—	14,2	—	426,2	—
		87	92	4766	7865 7206	10,7	19,4 20,3	507,5	461,9 404,4
	G.			5576	—	16,2	—	400,8	—
XIII.		80	82	4860	7095 6521	15	19,7 19,7	387,1	422,9 388,7
XIV.		80	83	4865	6955 6631	12,6	18,6 18,1	450,8	436,6 427,7
				5699	—	16,6	—	403,1	—
	H.			5526	—	16	—	404,7	—
XV.		68	68	5472	5351 5325	18	12 13	356,2	522,5 479,9
XVI.		68	67	5567	5225 5404	16,2	12 13,7	396,8	502,5 455,6
				5661	—	17,8	—	367,2	—
XVII.	J.	59	59	4551	8468	5,4	8,7	977	1131,3
XVIII.		60	60	5362	6653	4,7	7,2	1341	1085,7
				5627	—	4,9	—	1344	—
XIX.		60	61	4409	7482	5,1	8,5	1006,6	1052,4
				4800	—	4,5	—	1244,5	—
XX.		58	59	4648	8055	4,9	10	1100	936
XXI.		60	59	4837	7452	5,6	8,5	985,5	1000,5
		58	60	4965	8715	5,6	14	1009	708,5
XXII.				5015	—	5,3	—	1076,8	—

Tabelle I.

CO_2-Ausscheidung ccm pro Min.		O-Verbrauch ccm pro Min.		R. Q.		Kalorien pro Min.		Art des Versuches
R	A	R	A	R	A	R	A	
212,7	—	234,8	—	0,9058	—	1,158	—	Liegen.
222,9	265,2 255,9	244,8	312,2 305,6	0,9016	0,8495 0,8374	1,21	1,528 1,481	Dikt.
200,4	— 246,2	245,4	— 294,1	0,8166	— 0,8373	1,183	— 1,425	Abschr.
182,6	—	218	—	0,8379	—	1,057	—	Liegen.
192,8	231,9 220	226,4	276,2 257,7	0,8513	0,8398 0,8538	1,076	1,339 1,254	Dikt.
195,6	265,1 257,4	227,5	299,5 290,5	0,8596	0,8854 0,886	1,109	1,47 1,426	Abschr.
207,1	—	248,5	—	0,8333	—	1,203	—	R. nach A.
184,2	—	210,9	—	0,8734	—	1,032	—	Liegen
202,1	290,1 287,8	219,8	338 340,4	0,9197	0,8585 0,8454	1,087	1,647 1,653	Abschr.
194,5	— 284,7	220,2	— 336	0,8836	— 0,8474	1,08	— 1,636	R. nach A.
174,4	265,4	224,1	312	0,7781	0,8506	1,07	1,517	Dikt.
156,5	—	182,8	—	0,8567	—	0,890	—	Liegen.
154,3	269,2 256,8	209,5	352,3 327,1	0,7367	0,7642 0,7852	0,989	1,676 1,564	Abschr.
167,1	257,3 235,7	210	336 299,5	0,796	0,7655 0,7869	1,007	1,599 1,433	Dikt.
176,7	—	213,1	—	0,8292	—	1,031	—	R. nach A.
133,7	—	171,2	—	0,7807	—	0,818	—	Liegen.
130,1	219,9 187,3	176,5	271,8 239,7	0,7372	0,809 0,8543	0,834	1,308 1,167	Abschr.
141,7	—	180,7	—	0,7842	—	0,865	—	R. nach A.
144,6	204,5 213,4	172,5	243,8 257,8	0,8384	0,8391 0,828	0,836	1,182 1,246	Dikt.
148,8	—	180,8	—	0,8231	—	0,873	—	R. nach A.
161,6	—	198,8	—	0,813	—	0,958	—	Liegen.
148,1	230 207,8	207,9	295,4 265,4	0,729	0,7784 0,783	0,98	1,41 1,268	Abschr.
180,1	— 223,8	224,2	— 276,9	0,8038	— 0,8082	1,078	— 1,332	R. nach A.
162,5	211,2	200,7	269,5	0,81	0,7834	0,966	1,288	Dikt.
132,4	—	145	—	0,9135	—	0,716	—	Liegen.
127,1	204,3 188,1	153,6	237 220,4	0,8275	0,8623 0,8536	0,743	1,156 1,073	Dikt.
120,9	193,3 189,3	151,3	232,3 242,7	0,799	0,8323 0,7801	0,726	1,125 1,16	Abschr.
147	—	160	—	0,9149	—	0,794	—	R. nach A.
128,8	—	143,1	—	0,8996	—	0,705	—	Liegen.
114,9	181,4 165,1	165,8	206 214,6	0,7	0,8805 0,7692	0,775	1,011 1,022	Dikt.
118,3	171,6 152,7	158,1	208,9 195,1	0,7483	0,8213 0,7826	0,749	1,008 0,932	Abschr.
136,4	—	178,9	—	0,7627	—	0,851	—	R. nach A.
187,9	321	237,1	342,1	0,7927	0,938	1,136	1,701	Abschr.
240,8	272	255,1	297,4	0,9433	0,915	1,207	1,47	,,
241,1	—	268,4	—	0,8983	—	1,321	—	R. nach A.
196	267,1	255,3	288,1	0,7677	0,9273	1,216	1.428	Abschr.
227,2	—	281,8	—	0,8063	—	1,355	—	R. nach A.
230,1	280,7	266,8	297,2	0,8624	0,9444	1,301	1,48	Abschr.
158,9	227,7	208,1	268,3	0,7995	0,8525	1,0	1,305	,,
137,5	230,4	174,3	254,5	0,7893	0,9055	0,936	1,255	,,
144,5	—	196,2	—	0,7364	—	0,927	—	R. nach A.

Tabelle II. (R = Ruheperiode im Sitzen, A = Arbeitsperiode.)

Versuchsperson		Verwendungsweise der Maschine	Red. Atemvolum ccm pro Min.		Atemfrequenz pro Min.		Atemtiefe ccm pro Min.		CO_2-Ausscheidung ccm pro Min.		O-Verbrauch ccm pro Min.		R. Q.		Kalorien pro Min.	
			R	A	R	A	R	A	R	A	R	A	R	A	R	A
♂	A	Abschr.	7030	7337	15,5	15,2	522,5	547,7	200,4	246,2	245,4	294,1	0,8166	0,8373	1,183	1,425
		Dikt.	8294	8024	17	17,7	532,7	518,5	222,9	260,6	244,8	309	0,9106	0,8435	1,21	1,504
	B	Abschr.	5510	8653	11	21	573,2	477,1	195,6	261,2	227,5	295	0,8596	0,8857	1,109	1,448
		Dikt.	6119	8148	13,2	20	535,4	464,3	192,8	226	226,4	267	0,8513	0,8468	1,076	1,296
	C	Abschr.	6660	8108	7,8	16,6	996,4	570,6	202,1	289	219,8	339,2	0,9197	0,852	1,087	1,65
		Dikt.	5350	7497	8,3	15,6	755,3	504,4	174,4	275	224,4	324	0,7781	0,849	1,07	1,58
	D	Abschr.	5864	8799	14	21,8	478,8	457,2	154,3	263	209,5	339,7	0,7361	0,7747	1,0	1,62
		Dikt.	5676	9785	12,5	26,1	520	429,4	167,1	246,5	210	317,8	0,796	0,7762	1,007	1,516
♀	E	Abschr.	7545	8169	20,8	20,7	419,3	519,2	130,1	203,6	176,5	255,8	0,7372	0,8317	0,834	1,238
		Dikt.	7436	9340	21,4	22,3	401,8	485,5	144,6	209	172,5	250,8	0,8384	0,833	0,836	1,214
	F	Abschr.	5385	7042	15	17	408,9	470,2	148,1	219	207,9	280,4	0,729	0,7807	0,98	1,34
		Dikt.	4766	7536	16,7	20	507,5	433,2	162,5	217,5	200,7	273,4	0,81	0,7958	0,966	1,31
	G	Abschr.	4865	6793	12,6	18,4	450,8	432,2	120,9	191,3	151,3	237,5	0,8	0,8062	0,726	1,143
		Dikt.	4860	6808	15	19,7	387,1	405,8	127,1	196,2	153,6	228,7	0,8275	0,858	0,743	1,114
	H	Abschr.	5567	5315	16,2	12,8	396,8	479	118,3	162,2	158,1	202	0,7483	0,802	0,75	1,02
		Dikt.	5472	5338	18	12,5	356,2	501,2	114,9	173,3	165,8	210,3	0,7	0,8248	0,776	1,017
Mittelwert ♂		Abschr.	6314	8224	12,4	18,6	614,3	513,1	189,1	264,8	226	317	0,8376	0,8353	1,095	1,536
		Dikt.		8363		19,8		479,2		252		304,4		0,828		1,472
Mittelwert ♀		Abschr.	5612	6836	16,2	17,2	416	480,7	133,3	196,8	173,3	246	0,7692	0,8	0,825	1,181
		Dikt.		7250		18,7		450,9		196,2		238,7		0,822		1,152

versorgen hatten, so daß sie beide mangels der nötigen Mittel schon seit mehreren Wochen bis zum Mittag nüchtern bleiben mußten. Eine derartige Unterernährung kommt gegenwärtig sicher häufig nicht nur bei weiblichen, sondern auch bei männlichen Erwerbslosen vor, sie war bei den Versuchspersonen A. bis D. offenbar nur deshalb nicht vorhanden, da sie sich zufällig in relativ günstiger sozialer Lage befanden, denn A., B. und C. bekamen bei ihren Eltern Wohnung und Verpflegung, D. hatte sich allerlei kleine Verdienste zu verschaffen gewußt, so daß er nicht bloß auf die Unterstützung von Seite der Erwerbslosenfürsorge angewiesen war.

Der bei den acht Personen gefundene Grundumsatz ist in der folgenden Tabelle III zusammen mit den aus den Harris-Benediktschen Tabellen entnommenen Standardzahlen[1]), den nach Gruber[2]) auf 1 cm Körperlänge bezogenen und den pro Std. und 1 qm Körperoberfläche nach du Bois[3]) berechneten Normalwerten eingetragen.

Tabelle III.

	Versuchsperson Alter	Körperlänge cm	Körpergewicht kg	Kalorien pro 24 Stunden: Normalwert nach Harris-Benedikt	Kalorien pro 24 Stunden: gefunden	Kalorien pro 24 Stdn. und 1 cm Körperlänge: Normalwert nach Gruber berechnet	Kalorien pro 24 Stdn. und 1 cm Körperlänge: gefunden	Kalorien pro Stunde und 1 qm Körperoberfläche: Normalwert nach Du Bois	Kalorien pro Stunde und 1 qm Körperoberfläche: gefunden
♂	A., 18 J.	164	62	1656	1668	10,3	10,2	41	41,2
	B., 21 J.	166,7	61	1598	1522	9,6	9,1	39,5	37,6
	C., 25 J.	158	60,3	1518	1486	9,5	9,4	39,5	37,9
	D., 33 J.	156,3	51,2	1329	1282	8,9	8,2	39,5	36,5
♀	E., 23 J.	151	43,2	1240	1180	8,1	7,8	37	36,3
	F., 26 J.	163	46,5	1280	1379	8,1	8,5	37	39,5
	G., 28 J.	152,5	42,5	1213	1032	8,0	6,8	37	31,9
	H., 50 J.	155	44,5	1137	1015	8,1	6,55	36	30,4

Daraus ergibt sich, daß die gefundenen Zahlen bei A. bis E. mit den auf verschiedene Weise berechneten Normalwerten gut übereinstimmten, da diesen gegenüber die Differenz i.M. nur 3,5% (3,2 nach Harris-Benedikt, 3,6 nach Gruber und 3,8 nach du Bois) betrug, daß sie dagegen bei F., G. und H. stärker von ihnen abwichen, da sie bei den zwei letzteren i. M. um 15,1% (13,3 nach Harris-Benedikt, 17 nach Gruber und 15 nach du Bois) niederer, bei F. um 7% höher waren. Der auffalend niedere Grundumsatz von G. und H. war sicher auf deren Unterernährung, die ja in der Regel eine Einschränkung der Verbrennungen gegenüber dem normalen Ernährungszustand zur Folge hat, bei H. auch auf das höhere Alter zurückzuführen, während der höhere Stoffverbrauch bei F., die sich in gleich schlechtem Ernährungszustand befand und bei der Grundumsatzbestimmung ebenso ruhig verhielt wie jene beiden, wohl nur durch den gleichzeitig bestehenden Hyperthyreoïdismus veranlaßt wurde.

---

1) Siehe bei Grafe, path. Phys. d. Gesamtstoff- u. Kraftwechsels S. 488 u.f.
2) Sitzungsber. d. b. Akad. d. Wiss.; Math. phys. kl. S. 341.
3) Arch. of int. Med. Bd. 15, 17, 19 und Grafe, a. a. O. S. 35.

Tabelle IV.

Versuchsperson		1 Red. Atemvolum		2 Atemfrequenz		3 Atemtiefe		4 CO_2-Ausscheidung		5 O-Verbrauch		6 Kalorien	
		Abschr.	Dikt.	Abschr.	Dikt.	Abschr.	Dikt.	Abschr.	Dikt.	Abschr.	Dikt.	Abschr.	Dikt.
♂	A.	102,8	99	97,1	104,4	106,7	95,1	123	117	120	126,2	120,5	124
♂	B.	157	133,2	191	157	83,2	86,7	133,6	117,7	129,6	118	130,5	120,5
♂	C.	121,7	140,2	212,7	188	57,3	66,8	143	157,8	154,4	144,8	151,7	147,2
♂	D.	150	172,4	157	208,5	95,5	82,8	170,5	147,5	162,2	151,3	163,1	150,6
♀	E.	121,6	125,6	99,2	104	123,8	121	156,5	144,5	145	145,6	142,5	145,2
♀	F.	130,7	158,1	113,7	185,7	115	85,3	149,5	133,8	135	136,2	136,7	135,6
♀	G.	139,7	140,1	145,6	131,3	96	105	157,8	154,3	157	149	157,2	150
♀	H.	95,4	97,5	79,3	69,4	120,7	140,7	148,8	150,7	127,8	126,8	134,3	131
Mittelwert	♂	+ 33%	+ 36,2%	+ 64%	+ 64,5%	− 14,4%	− 17,2%	+ 42,5%	+ 37,5%	+ 41,5%	+ 37,5%	+ 41,5%	+ 35,5%
Mittelwert	♀	+ 21,8%	+ 30,3%	+ 9,5%	+ 22,6%	+ 14%	+ 13%	+ 53,1%	+ 46%	+ 41,1%	+ 39,4%	+ 42,7%	+ 40,6%

Den eben angeführten, beim Liegen mit völlig erschlaffter Muskulatur gefundenen Werten gegenüber stieg der Sauerstoffverbrauch bzw. Energieaufwand beim aufrechten, ruhigen Sitzen vor der Schreibmaschine bei den einzelnen Versuchspersonen je nach ihrer strafferen oder schlafferen Haltung individuell verschieden stark, bei den Männern jedoch durchschnittlich mehr an als bei den weiblichen Individuen, nämlich bei jenen i. M. um 7,7%[1]), bei diesen um 4%. Die bei den gleichen Personen in den Parallelversuchen gefundenen Gaswechselwerte (s. Tabelle II) stimmten stets gut untereinander überein, denn die Differenzen zwischen ihnen betrugen bei Sauerstoff- bzw. Energieverbrauch i. M. nur 2,2 bzw. 2%, woraus sich ergibt, daß die Versuchspersonen in den Parallelversuchen die gleiche Körperhaltung und Muskelruhe einhielten.

Bei der Beurteilung des durch die Schreibmaschinentätigkeit verursachten Arbeitsumsatzes geht man am besten von diesen in ruhiger sitzender Stellung gefundenen Werten aus, denn es ist, wie Grafe[2]) mit Recht betont, exakter, als Basiswert für die Berechnung des durch eine bestimmte Muskelarbeit bedingten Kalorienzuwachses die bei der betreffenden Arbeitsleistung eingenommene Ruhestellung als die Rückenlage mit völlig entspannter Muskulatur zugrunde zu legen.

Mit dem Beginn der Arbeit trat bei den meisten Versuchspersonen eine individuell verschieden große Änderung der Atemmechanik auf, die im weiteren Verlauf der Arbeit bald etwas zu-, bald etwas abnahm, im allgemeinen aber ziemlich gleich groß blieb (s. Tabelle I). Die Beeinflussung der Atemtätigkeit durch die zweistündige Schreibmaschinenarbeit geht am besten aus der folgenden Tabelle IV hervor, in welcher in Spalte 1 bis 3 die betreffenden Werte bei der Arbeit im Vergleich zu den gleich 100 gesetzten der Ruhevorperiode (in sitzender Stellung) eingetragen sind.

Daraus ergibt sich, daß die Atemtätigkeit während der Arbeit nur bei einer Versuchsperson (A.) relativ wenig, bei den anderen sieben dagegen recht erheblich geändert wurde. Bei B. bis D. war die Steigerung der Lungenventilation nur auf die Zunahme der Atemfrequenz, bei E. bis H. dagegen (abgesehen von je einem Versuch bei F. und G.) auf diejenige der Atemtiefe zurückzuführen. Die Männer atmeten also während der Schreibarbeit schneller, aber flacher, die weiblichen Individuen in der Regel langsamer, aber tiefer (s. die in der Tabelle unten berechneten Mittelwerte). Bei F. wurde die Atmung auch unregelmäßiger, indem im Gegensatz zur Ruhe bald flache, bald tiefe Atemzüge miteinander abwechselten. Aus Tabelle IV ist ferner ersichtlich, daß bei den gleichen Personen meistens (Ausnahmen bei B. und E.) beim Diktatschreiben, wobei, wie später erörtert wird, die Arbeitsleistung gesteigert war, die beobachteten Änderungen der Atemmechanik stärker hervortraten, als beim Abschreiben. Die während der Schreibmaschinentätigkeit aufgetretene Beeinflussung der Atemtätigkeit ist sicher nicht nur auf die dabei stattfindenden, relativ geringen manuellen Bewegungen, sondern bis zu einem gewissen Grad auch auf die gleichzeitige Steigerung der Gehirntätigkeit zurückzuführen,

1) Die gleiche Angabe (mittlere Erhöhung um 7,5%) findet sich bei Johansson, skand. Arch. f. Phys. 8, 85.

2) a. a. O. S. 92.

Tabelle V.

Versuchsperson		1 Zeilen pro Stunde Abschr. 1 St.	1 Zeilen pro Stunde Abschr. 2 St.	1 Zeilen pro Stunde Dikt. 1 St.	1 Zeilen pro Stunde Dikt. 2 St.	2 Anschläge pro Stunde Abschr. 1 St.	2 Anschläge pro Stunde Abschr. 2 St.	2 Anschläge pro Stunde Dikt. 1 St.	2 Anschläge pro Stunde Dikt. 2 St.	3 Kalorienzuwachs pro Stunde Abschr. 1 St.	3 Kalorienzuwachs pro Stunde Abschr. 2 St.	3 Kalorienzuwachs pro Stunde Dikt. 1 St.	3 Kalorienzuwachs pro Stunde Dikt. 2 St.	4 Kalorienzuwachs auf 1000 Anschläge Abschr. 1 St.	4 Kalorienzuwachs auf 1000 Anschläge Abschr. 2 St.	4 Kalorienzuwachs auf 1000 Anschläge Dikt. 1 St.	4 Kalorienzuwachs auf 1000 Anschläge Dikt. 2 St.
In den einzelnen Arbeitsstunden ♂	A.	90	102	186	188	6 325	7 223	13 404	13 350	—	14,52	19,08	16,26	—	2,01	1,42	1,21
	B.	108	103	120	104	7 422	7 385	8 500	7 364	21,66	19,02	15,78	10,68	2,91	2,57	1,85	1,45
	C.	137	142	150	151	9 069	9 944	9 795	10 160	31,6	33,96	33,96	26,86	3,4	3,41	3,4	2,6
	D.	130	171	236	265	8 545	11 630	15 485	18 250	41,22	34,5	35,52	25,56	4,82	3,0	2,29	1,38
♀	E.	129	118	160	160	9 043	8 660	12 290	11 950	28,44	19,98	20,76	24,6	3,14	2,3	1,68	2,06
	F.	120	127	175	195	8 232	9 053	13 356	14 333	25,8	17,28	21,96	19,32	3,13	1,9	1,64	1,34
	G.	146	146	223	210	10 406	10 217	16 063	15 030	23,94	26,04	24,78	19,8	2,3	2,55	1,5	1,31
	H.	140	160	193	180	9 291	10 730	12 885	11 830	15,54	11,04	14,16	14,82	1,67	1,03	1,1	1,25
Mittelwerte pro Stunde ♂	A.	96		187		6 774		13 372		14,52		17,67		2,01		1,32	
	B.	100		109		7 404		7 932		20,34		13,23		2,74		1,65	
	C.	147		153		9 506		9 978		30,41		33,87		3,4		3,0	
	D.	150		248		10 087		17 003		37,84		30,54		3.91		1,84	
♀	E.	120		160		8 852		12 120		24,21		22,58		2,72		1,86	
	F.	123		180		8 643		13 846		21,54		20,64		2,52		1,49	
	G.	146		217		10 312		15 547		25,0		22,29		1,43		1,41	
	H.	153		192		10 010		12 357		13,29		14,49		1,35		1,18	
Mittel für	♂	123		174		8 443		12 071		25,78		23,83		3,01		1,96	
	♀	135		187		9 454		13 417		21,01		20,02		2,0		1,5	

welche, wie verschiedene Untersuchungen gezeigt haben[1]), in der Regel die Erregbarkeit des Atemzentrums und damit die Lungenventilation steigert.

Die während der Arbeit bei den gleichen und den verschiedenen Personen aufgetretenen Änderungen des Gaswechsels werden, um Wiederholungen zu vermeiden, zweckmäßiger im Zusammenhang mit denjenigen des Energiewechsels besprochen. Es sei hier nur darauf hingewiesen, daß aus Spalte 4 und 5 der Tabelle IV ersichtlich ist, daß die den Ruhewerten gegenüber beobachtete Steigerung der CO_2-Ausscheidung meist nicht wesentlich höher, häufig sogar niederer war, als diejenige des O-Verbrauches. Infolgedessen traten während der Arbeit auch nur relativ kleine Änderungen im R. Q. ein. Aus Tabelle II ist zu entnehmen, daß er unter den 16 Versuchen nur einmal (bei H.) um 0,1, neunmal bloß um 0,01 bis 0,07 höher und sechsmal um 0,05 bis 0,07 niederer war als in der Ruheperiode; im Gesamtdurchschnitt stieg er nur um 0,04 an. Daraus ergibt sich einmal, daß während der Arbeit, wie vorauszusehen war, im wesentlichen dasselbe Nährmaterial verbrannt wurde, wie in der Ruhe und ferner, daß die aus dem R. Q. mit Hilfe der kalorischen Konstante des Sauerstoffes berechneten Wärmewerte nicht zu hoch angesetzt sind, sondern dem tatsächlichen Energieverbrauch entsprechen.

Was den letzteren betrifft, so ist der während der Arbeit dem Ruhewert gegenüber im Durchschnitt beobachtete relative Kalorienzuwachs in Spalte 6 der Tabelle IV, der absolute für die einzelnen Arbeitsstunden und im Mittelwert in Spalte 3 der folgenden Tabelle V eingetragen.

Die während der Schreibmaschinenarbeit gefundene Umsatzerhöhung kann natürlich nur unter gleichzeitiger Berücksichtigung der jeweils ausgeführten Arbeitsleistung richtig gedeutet werden. Es muß daher zunächst auf deren Art kurz eingegangen werden.

Die Handhabung der Schreibmaschine erfordert im wesentlichen nur dreierlei Arten von Bewegungen, die in der gleichen Reihenfolge, aber mit verschiedener Häufigkeit ständig wiederkehren. Am meisten kommen die durch das Tippen auf den Tasten bedingten, im wesentlichen nur von der Hand- und Unterarmmuskulatur ausgeführten Bewegungen vor, an zweiter Stelle bezüglich der Häufigkeit stehen die beim Weiterrücken der Zeile erforderlichen, auch die Oberarm- und Schultergürtelmuskeln beanspruchenden (beim Vorschieben des Walzenwagens und Auslösen der zur Neueinstellung der Zeile dienenden Feder) Bewegungen, an dritter Stelle endlich folgen die nach Vollendung einer Seite nötigen Manipulationen, bei denen auch Muskelgruppen des Rumpfes (Vorbeugen des Oberkörpers beim Wenden des Papiers und Neueinstellen desselben an der Walze) beteiligt sind.

Um bei allen Versuchen die Beziehungen zwischen der Häufigkeit dieser Bewegungen ganz gleichmäßig zu machen, mußten die Zeilen ohne Berücksichtigung der im Text vorhandenen Absätze stets in der ganzen Breite ausgeschrieben und durften ihre Einstellungen — auf Anfang und Entfernung — an der Maschine nicht verändert werden. Dadurch wurde, wie eine regelmäßig durchgeführte Berechnung ergab, erreicht,

1) Angaben hierüber siehe bei Ilzhöfer, Archiv f. Hyg. 94, 317.

daß die Zahl der auf 1000 Anschläge und auf 1 Seite entfallenden Zeilen in den einzelnen Versuchen nur sehr wenig, nämlich jene zwischen 13 und 15,5, diese zwischen 34 und 36 schwankte, so daß im Durchschnitt auf 10000 der am wenigsten Muskelgruppen erfordernden Bewegungen (Anschläge) 140 bzw. 4 der mehr Muskeln beanspruchenden (beim Weiterrücken der Zeilen und Wenden der Seiten) trafen. Daraus ergibt sich, daß als bestes Einheits- und Vergleichsmaß für die von den einzelnen Personen jeweils ausgeführte Arbeitsleistung die Zahl der in der Zeiteinheit auf den Tastern (einschließlich der Umschalte- und Zwischenraumtaste) ausgeführten Anschläge in Frage kam.

Diese für die Zeit der jeweiligen Respirationsuntersuchung ermittelte und auf die Stunde umgerechnete Zahl ist in Spalte 2 der Tabelle V eingetragen und in Spalte 1 die Zahl der in der gleichen Zeit geschriebenen Zeilen nur deshalb beigefügt, weil sich ein mit der Schreibmaschinentechnik nicht vertrauter Leser auf Grund der letzteren Zahl leichter eine Vorstellung von der jeweiligen Arbeitsleistung machen kann, als aus der Angabe der Anschläge. In Spalte 4 der Tabelle V ist endlich noch der in den einzelnen Fällen auf je 1000 Anschläge entfallende Kalorienzuwachs berechnet.

Man sieht aus den in der Tabelle angegebenen Daten zunächst, daß die Arbeitsleistung bei den gleichen Personen sowohl beim Ab- wie Diktatschreiben meistens in der ersten Arbeitsstunde kleiner war (Spalte 2) und mit größerem Aufwand an Energie (Spalte 4) durchgeführt wurde als in der zweiten Stunde. Dies ist natürlich nur dem Einfluß des Einarbeitens zuzuschreiben, der sich, wie Durig[1]) zuerst nachwies, auch bei ganz geläufigen, täglich in der gleichen Weise fortgesetzten Arbeitsleistungen anfangs fast immer bemerklich macht.

Ferner ergibt sich aus den einzelnen Stunden- und noch deutlicher aus den hieraus für die ganze Arbeitszeit berechneten Mittelwerten, daß die gleichen Personen beim Schreiben nach Diktat in derselben Zeit stets mehr Arbeit bewältigten (s. Spalte 1 und 2), dabei aber auf die Arbeitseinheit weniger Energie verbrauchten (s. Spalte 4) als beim Schreiben nach einer Vorlage. Die erstere Tatsache ist ohne weiteres verständlich, denn während beim Abschreiben das gleichzeitige Lesen des Textes fortwährend Zeit und Aufmerksamkeit beanspruchte, konnte beim Diktatschreiben die Handhabung der Maschine ununterbrochen weitergehen und infolgedessen in der gleichen Zeit mehr produktive Arbeit geleistet werden. Der größere Energieaufwand beim Abschreiben war darauf zurückzuführen, daß dabei nicht nur die zur Bedienung der Maschine nötigen, sondern auch allerlei andere Bewegungen (wie Vorbeugen und Drehen des Kopfes und Oberkörpers, Umblättern), welche die taktmäßige Fortsetzung der ersteren immer wieder unterbrachen, gemacht wurden, wodurch der Energieverbrauch offenbar relativ viel mehr gesteigert wurde, als durch die schnellere Handhabung der Maschine beim Diktatschreiben, so daß im letzteren Fall auf die Arbeitseinheit weniger Energie verbraucht wurde, als beim Abschreiben.

1) Denkschr. d. Wiener Akad. d. Wiss. 68, 1911.

Demnach ist es vom energetischen Standpunkt aus, ganz abgesehen von der Zeit- und Materialersparnis, zweckmäßiger, längere Schriftstücke kaufmännischer, wissenschaftlicher u. a. Art möglichst gleich in die Maschine zu diktieren, statt sie von einem Konzept oder Stenogramm abschreiben zu lassen. Auf die sonstigen Vor- und Nachteile der verschiedenen Verwendungsweise der Maschine kann ich hier nicht eingehen[1]), ich will nur noch erwähnen, daß beim Befragen vier von den Versuchspersonen (D., E., F. und H.) angaben, daß sie bei Ausübung der Schreibmaschinentätigkeit im Beruf lange fortgesetztes Schreiben nach einer Vorlage, namentlich nach Stenogramm rascher und mehr ermüdet habe, wie gleich lange dauerndes Diktatschreiben, vorausgesetzt, daß dabei nicht ungewöhnlich schnell diktiert wurde.

Aus Tabelle V ergibt sich endlich noch, daß zwischen den verschiedenen Personen, je nach deren Gewandtheit und Temperament, mehr oder weniger Unterschiede in bezug auf Arbeitsleistung und Umsatzerhöhung gefunden wurden.

Hinsichtlich der ersteren bestanden zwischen den vier männlichen Personen sowohl beim Ab- als beim Diktatschreiben etwas größere Differenzen, als in beiden Fällen zwischen den vier weiblichen. Im Gesamtdurchschnitt bewältigten die Männer in der gleichen Zeit etwas (um rund 11%) weniger Arbeit als die weiblichen Individuen, dagegen stieg die Arbeitsleistung während des Diktatschreibens bei beiden gleich stark (bei jenen um 43, bei diesen um 42%) an.

Was die beiden verschiedenen Personen beobachtete Umsatzerhöhung, beurteilt nach dem auf die Arbeitseinheit reduzierten Kalorienzuwachs betrifft, so ergaben sich hierin zwischen den einzelnen Individuen beim Abschreiben größere Differenzen als beim Diktatschreiben. Das ist erklärlich, da die in jenen Fällen unvermeidlichen Nebenbewegungen in individuell recht verschiedener Weise ausgeführt wurden. So hielten, wie die Beobachtung während der Arbeit ergab, G. und H. beim Ab- und Diktatschreiben den Oberkörper annähernd gleich ruhig und drehten in ersteren Fällen beim Ablesen des Textes nur jeweils den Kopf nach der linken Seite, dagegen beugten C. und D. hierzu fast regelmäßig den Oberkörper und Kopf bis nahe zum Buch vor, während die Bewegungen der übrigen Personen sich ungefähr in der Mitte zwischen diesen beiden Extremen hielten. Mit diesen fortlaufend gemachten Beobachtungen stand der bei den verschiedenen Personen gefundene Kalorienzuwachs gut im Einklang, denn bei G. und H. war er am kleinsten (i. M. 1,4), bei C. und D. nahezu dreimal (i. M. 3,7) und bei den übrigen Personen rund doppelt so groß (i. M. 2,5) als bei G. und H.

Die beiden letzteren führten somit die Nebenbewegungen viel zweckmäßiger aus, als die anderen Personen, was sicher nur darauf zurückzuführen war, daß sie, wie eingangs erwähnt, die Schreibmaschinentätigkeit beruflich am meisten von allen Versuchspersonen ausgeübt hatten. Die bei ihnen auf die Arbeitszeit gefundene Umsatzerhöhung (i. M. 1,4) stimmt mit der von Benedikt und Carpenter[2]) bei acht männlichen Berufs-

1) Vgl. hierzu Heinitz, Die psychol. Arbeitsbedingungen des Maschinenschreibens. Heft 4 d. Schriften z. Psychol. d. Berufseignung. — 2) a. a. O.

maschinenschreibern beim Abschreiben im Respirationskalorimeter gefundenen nahezu überein, denn hier betrug der Kalorienzuwachs auf 1000 Anschläge i. M. 1,53[1]).

Beim Diktatschreiben, bei dem die Nebenbewegungen wegfielen, und die gefundene Umsatzerhöhung nur auf die zur Handhabung der Maschine nötigen Bewegungen zurückzuführen war, differierte der auf 1000 Anschläge gefundene Kalorienzuwachs bei sieben Personen (A., B., D. bis H.) nur zwischen 1,2 und 1,85, bloß bei C. fand sich ein wesentlich höherer Wert (3,0). Daraus ergibt sich, daß die Bewegungen beim Maschinenschreiben von den meisten (7) Personen mit annähernd gleicher Ökonomie, von C. jedoch viel unrationeller ausgeführt wurden, denn dieser wendete für die zur Bewältigung der gleichen Arbeitsleistung an der Maschine auszuführenden Bewegungen nahezu doppelt so viel Energie auf, als die anderen. Dies wurde vielleicht bis zu einem gewissen Grad dadurch verursacht, daß er, wie eingangs erwähnt, früher nur auf einer etwas abweichend konstruierten Maschine gearbeitet hatte, da ihm jedoch in den Vorversuchen hinreichende Gelegenheit zur Einarbeitung geboten war, dürfte die Hauptursache seiner unzweckmäßigen Arbeitsweise vielmehr die gewesen sein, daß er die Anschläge auf den Tastern im Gegensatz zu den anderen Versuchspersonen, mit einer unnötigen Kraftverschwendung ausführte, was vielleicht damit zusammenhing, daß er in seiner Freizeit sich eifrig (auch als Wettkämpfer eines Sportvereins) mit Schlagballsport beschäftigte.

Da bei der praktischen Verwendung der Schreibmaschine Ab- und Diktatschreiben ständig miteinander wechseln, darf man nach den in Spalte 3 der Tabelle V eingetragenen Zahlen als Gesamtmittelwert für die pro Stunde durch das Maschinenschreiben dem ruhigen Sitzen gegenüber bewirkte Umsatzerhöhung rund 23 Kalorien oder, auf den Grundumsatz bezogen, rund 25 Kalorien ansetzen. Die durch die Schreibmaschinenarbeit verursachte Umsatzerhöhung steht also in der Mitte zwischen der beim Hand- und Maschinennähen gefundenen, denn nach den von Becker und Hämäläinen[2]) in der Respirationskammer ausgeführten Versuchen beträgt jene i. M. 11, diese i. M. 40 Kalorien. Bei einer dem Maschinenschreiben scheinbar ganz ähnlichen Muskelbeanspruchung, dem Klavierspielen, wurde vor kurzem von Okunewsky[3]) ein wesentlich höherer Energieverbrauch gefunden, der bei einer perfekten Pianistin dem ruhigen Sitzen gegenüber i. M. 64 Kalorien pro Std. betrug. Es ist also die Angabe von Amar[4]), daß die Arbeitsleistung beim Maschinenschreiben und Klavierspielen identisch sei, was schon von Okunewsky wegen der wesentlichen Unterschiede[5]) der in Betracht kommenden Bewegungen mit Recht bezweifelt wurde, tatsächlich nicht richtig.

Die vor und unmittelbar nach Beendigung der Arbeit vorgenommene Pulszählung (s. Spalte 1 der Tabelle II) ergab, daß nach zweistündiger

1) Berechnet nach dem Zitat bei Becker u. Hämäläinen.
2) u. 3) a. a. O.
4) Die menschliche Maschine, Staatsverlag 1922, zit. nach Okunewsky.
5) Vgl. hierzu auch Heinitz a. a. O. S. 42.

Schreibmaschinenarbeit bei den meisten Versuchspersonen keine, bei G. eine kleine und nur bei F. eine deutliche Frequenzzunahme nachweisbar war, die bei letzterer wohl nur durch ihre an sich labile Herztätigkeit (s. die eingangs darüber gemachte Angabe) verursacht wurde.

Von der während des zweistündigen Maschinenschreibens beobachteten Beeinflussung der Atemtätigkeit und des Gas- bzw. Energiewechsels war 5 Min. nach Beendigung der Arbeit im allgemeinen nur mehr wenig nachweisbar, wie sich aus der nachfolgenden Tabelle VI ergibt, in welcher die in der Ruhenachperiode (im Sitzen) gefundenen Werte im Vergleich zu den gleich 100 gesetzten der Vorperiode (bei gleicher Körperhaltung) eingetragen sind.

Tabelle VI.

Versuchsperson	Atemvolum	Atemfrequenz	Atemtiefe	CO_2-Verbrauch	O-Verbrauch	R.-Q.	Kalorien
B.	107,1	104,1	103	106,6	109,5	97,4	110
C.	91,6	112,5	90,3	103,3	99,2	104	100,2
D.	90,8	85,6	112	109,5	101,6	108,2	103,1
E.	104,3	107,6	96,7	103,1	103,6	99,5	103,6
F.	104,7	111	93	116	104,8	104,4	110,8
G.	117,1	120,3	96,2	118,5	105	112,4	108
H.	102,6	104,1	97,5	117	110	105,3	111,4
Mittelwert	**102,6**	**106,4**	**98,4**	**110,6**	**104,8**	**104,4**	**106,7**

Man sieht daraus, daß zu der angegebenen Zeit bei mehreren Personen noch eine gewisse Nachwirkung der vorausgegangenen Arbeit in bezug auf die Atemtätigkeit oder den Gaswechsel an einer über 5% betragenden Steigerung der betreffenden Werte erkennbar war, im Gesamtdurchschnitt unterschieden sich jedoch die in der Nachperiode gefundenen Werte nicht wesentlich von denjenigen der Vorperiode.

Außer den bisher besprochenen Versuchen stellte ich noch an mir selbst einige Respirationsversuche (s. J. Nr. XVII bis XXII der Tabelle I) während der Erlernung des Maschinenschreibens an, um festzustellen, in welcher Weise sich dabei Arbeitsleistung und Energieverbrauch mit fortschreitender Übung ändern und welche Unterschiede sich in beiderlei Hinsicht den gewandteren Personen gegenüber ergeben.

Am Tage vor dem ersten Selbstversuch erhielt ich die zur Bedienung der Maschine nötigen Angaben über den Gebrauch der Umschalte-, Zwischenraumtaste, die beim Weiterrücken der Zeilen auszuführenden Handgriffe usw., machte aber, abgesehen von ein oder zwei Zeilen, keine Schreibübungen, sondern benutzte die Maschine das erste Mal während des ersten Versuches. Für diesen an sich waren keine Vorübungen nötig, da ich an Respirationsversuche gewöhnt bin. Nach dem ersten Versuch machte ich jedoch, um die Versuche nicht zu sehr in die Länge ziehen zu müssen, auch außerhalb der jeweiligen Versuchszeit im Laufe des Tages 2 bis 3 Std. Schreibübungen.

Bei den Versuchen, die im Laufe von 7 Tagen jeweils Morgens bei Nüchternheit ausgeführt wurden, dauerte die auf eine Ruheperiode in sitzender Stellung folgende Arbeitsperiode, um den Einfluß der Ermüdung

auszuschalten, im ersten Versuch eine halbe, in den übrigen Versuchen eine Stunde; als Arbeit kam dabei natürlich nur Abschreiben in Frage. Im übrigen war die Versuchsanordnung die gleiche wie bei den eingangs beschriebenen Versuchen, alle erforderlichen Beobachtungen, wie Ablesung, Ein- und Ausschaltung der Gasuhr, Zählung der Atemzüge usw. wurden in diesem Falle natürlich von einer Hilfsperson besorgt.

Die Hauptdaten der Versuche sind in der nachfolgenden Tabelle VII übersichtlich zusammengestellt und darunter zum Vergleich die bei den anderen Versuchspersonen unter gleichen Bedingungen, d. h. beim Abschreiben in der ersten Arbeitsstunde (s. Tabelle V) gefundenen Mittelwerte beigefügt.

Tabelle VII.

Versuch Nr.	1 Steigerung der Atemtätigkeit im Vergleich zum Ruhewert = 100			2 Arbeitsleistung			3 Kalorienzuwachs			4 Auf 1 Kalorie treffen Anschläge
	Atemvolum	Atemfrequenz	Atemtiefe	Zeilen pro Stunde	Anschläge pro Stunde	Anschläge in %	pro Stunde	auf 1000 Anschläge	in %	
I	186	161	115,8	33	2180	100	33,9	15,5	100	64
II	124	153,2	91	35	2432	111,5	12	4,93	31,8	203
III	169,7	166,7	102,1	37	2800	128,4	12,72	4,54	29,2	220
IV	173,4	104,1	85,1	44	3232	148,4	11,74	3,63	23,4	275
V	154,1	151,8	101,5	64	5072	233	18,3	3,61	23,3	277
VI	175,5	250	70,2	77	5726	267	19,14	3,3	21,3	303
Mittel der 8 Personen	132,8	129,7	108	125	8542	—	26,9	3,05	—	328

Aus dieser Tabelle ist zu entnehmen, daß auch bei mir während der Schreibmaschinentätigkeit eine Änderung in der Atemmechanik auftrat, da sowohl Atemvolum als Atemfrequenz dabei erheblich zunahmen. Die beobachtete Steigerung war jedoch in beiderlei Hinsicht bei mir größer als bei den übrigen Versuchspersonen. Das mag damit zusammenhängen, daß bei mir die Ausübung der Schreibarbeit naturgemäß die Aufmerksamkeit und daher die Gehirntätigkeit in viel stärkerem Grade beanspruchte, als wie bei den gewandteren Personen, es ist aber sicher auch darauf zurückzuführen, daß ich offenbar ein relativ leicht erregbares Atemzentrum habe und zudem in der Ruhe auffallend langsam und tief atme — das Atemvolum beträgt i. M. 4827 ccm, die Atemfrequenz 5,2 und die Atemtiefe 1071 ccm —, so daß durch dieselben Atemzüge bei mir größere Ausschläge hervorgebracht werden, als bei anderen Personen. Eine ganz analoge Beobachtung machte ich an mir vor kurzem[1]) bei einer völlig anderen Beschäftigung, nämlich der geistigen Arbeit.

Was die Arbeitsleistung betrifft, so sieht man aus Spalte 2 der Tabelle VII, daß sie im zweiten bis vierten Versuch langsam, im fünften erheblich mehr anstieg. Das war offenbar nur darauf zurückzuführen, daß zwischen diesem und dem vierten Versuch ein Sonntag lag, an dem ich ebenfalls 2 Std. Schreibübungen gemacht hatte, so daß zwischen den beiden Versuchen mehr Übungsstunden lagen als sonst. Während des

1) Archiv für Hygiene 94, 317.

sechsten Versuches stieg die Arbeitsleistung wieder weniger stark an, als im fünften; im ganzen war sie zuletzt rund 2½mal so groß als anfangs.

Hinsichtlich der durch die Schreibarbeit verursachten Umsatzerhöhung ergibt sich aus Spalte 3 und 4 der Tabelle VII sehr schön, wie mit fortschreitender Übung der Aufwand an Energie für die gleich große Arbeitsleistung ständig abnahm, denn es wurde zur Ausführung von je 1000 Anschlägen im

zweiten Versuch um rund . . . 69%,
dritten Verusch um rund . . . 71%,
vierten Versuch um rund . . 76%,
fünften Versuch um rund . . . 77%,
sechsten Versuch um rund. . . 79%

weniger Energie aufgewendet als im ersten Versuch, so daß, wie aus Spalte 4 zu entnehmen ist, auf die gleiche Verbrennungsgröße (1 Kalorie) zunehmend mehr Arbeit geleistet werden konnte.

Die verhältnismäßig große Abnahme des Energieverbrauches im zweiten Versuch ist dadurch zu erklären, daß an dessen Vortag, wie erwähnt, die Schreibarbeit schon 2 Std. lang eingeübt, dagegen beim ersten Versuch überhaupt das erstemal und infolgedessen viel unbeholfener und unter stärkerer Heranziehung weniger geeigneter sekundärer Hilfsmuskeln ausgeführt worden war.

Wenn man die im letzten Versuch VI geleistete Arbeit (5726 Anschläge) und die auf deren Einheit reduzierte Umsatzerhöhung (3,3) mit den bei den übrigen Versuchspersonen unter den gleichen Bedingungen gefundenen Mittelwerten (8542 bzw. 3,05) vergleicht, so sieht man, daß jene noch um 33% niederer, diese aber nur mehr um 11% höher war als bei den anderen Personen, d. h. die Schreibarbeit wurde nach rund 20 Übungsstunden in energetischer Beziehung nicht wesentlich unrationeller, in bezug auf das Schreibtempo jedoch erheblich langsamer ausgeführt als von den schreibgewandteren Personen. In der Schnelligkeit der Erlernung des letzteren werden sich natürlich bei anderen Personen mehr oder weniger große Unterschiede ergeben, dagegen wird eine energetisch zweckmäßige Arbeitsweise vermutlich immer verhältnismäßig bald erlernt werden, weil dabei nur relativ einfache und geläufige Bewegungen in Frage kommen.

Zusammenfassung.

A. Die mit Hilfe der Zuntz-Geppertschen Methode an vier männlichen und vier weiblichen Personen während zweistündiger Schreibmaschinenarbeit ausgeführten Respirationsversuche haben ergeben:

1. Die Lungenventilation stieg bei der Arbeit um durchschnittlich 30% an.

2. Die Arbeitsleistung war in der ersten Arbeitsstunde etwas (i. M. um 4%) kleiner und wurde mit größerem (i. M. 12%) Aufwand an Energie durchgeführt als in der zweiten Stunde.

3. Beim Schreiben nach Diktat wurde in derselben Zeit stets mehr (i. M. um 42,5%) Arbeit bewältigt, dabei aber auf die Arbeitseinheit

(1000 Anschläge) weniger (i. M. um 30%) Energie verbraucht als beim Schreiben nach einer Vorlage.

4. Hinsichtlich der Arbeitsleistung und Umsatzerhöhung bestanden bei den männlichen Personen größere Differenzen als bei den weiblichen.

5. Zwischen den männlichen und weiblichen Individuen insgesamt wurden folgende Unterschiede gefunden, die jedoch im Hinblick auf die relativ kleine Zahl der untersuchten Personen weniger generell als individuell, d. h. durch Temperament und Gewandtheit der betreffenden Personen beeinflußt, aufzufassen sind:

a) Die männlichen Personen atmeten während der Arbeit stets schneller und flacher, die weiblichen meistens (unter acht Versuchen in sechs) langsamer und tiefer als während der Ruhe.

b) Die männlichen Personen bewältigten in der gleichen Zeit sowohl beim Ab- als beim Diktatschreiben etwas (i. M. um 11%) weniger Arbeit als die weiblichen; die Arbeitsleistung stieg jedoch während des Diktatschreibens bei ihnen um den gleichen Betrag wie bei den weiblichen Individuen (bei jenen i. M. um 43, bei diesen um 42%).

c) Von den männlichen Personen wurde auf die gleiche Arbeitsgröße 1000 Anschläge) sowohl beim Ab- als beim Diktatschreiben mehr (um 50 bzw. 30%) Energie verbraucht, als von den weiblichen.

b) Bei den männlichen Personen war während des Diktatschreibens der Energieverbrauch auf die Arbeitseinheit um 35%, bei den weiblichen um 25% geringer als beim Abschreiben; dies war darauf zurückzuführen, daß die in letzteren Fällen unvermeidlichen Nebenbewegungen von den weiblichen Individuen zweckmäßiger ausgeführt wurden, also weniger Energieaufwand beanspruchten, als bei den männlichen Personen.

B. Die an einer Person während der Erlernung der Schreibmaschinenarbeit mit der gleichen Methode ausgeführten Respirationsversuche haben ergeben, daß nach rund 20 Übungsstunden:

1. Die Arbeitsleistung 2½mal so groß und die Umsatzerhöhung auf die Arbeitseinheit um 79% geringer war als beim ersten Schreibversuch.

2. Im Vergleich zu den schreibgewandteren Personen die Arbeitsleistung in der gleichen Zeit noch um 33% niederer, der Energieverbrauch auf die gleiche Arbeitsgröße aber nur mehr 11% höher war, d. h. bei Erlernung der Schreibmaschinenarbeit wird eine energetisch rationelle Arbeitsweise nach verhältnismäßig kurzer, ein gutes Schreibtempo erst nach wesentlich längerer Übungszeit erlangt.

Über Meningokokkentypen.

II. Mitteilung.

Von

K. W. Jötten,

o. ö. Professor der Hygiene und Direktor des Hygienischen Instituts der Universität Münster.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Leipzig. Direktor: Geheimrat Prof. Dr. W. Kruse.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 11. Dezember 1924.)

In Fortsetzung der vor einiger Zeit mitgeteilten Untuchungsergebnisse (diese Ztschr. Bd. 94, H. 4, 5, 6) war es von Interesse, unsere 4 verschiedenen Meningokokkentypen A, B, C und D mit dem von anderer Seite gefundenen zu vergleichen. Eine günstige Gelgenheit dazu bot sich uns dadurch, daß Herr Kollege Wadsworth, New York, 3 verschiedene Immunseren der amerikanischen Typen I, II und III und das Londoner Lister-Institut je 4 Stämme der englischen Gruppen E_I, E_{II}, E_{III} und E_{IV} und der Wadsworth-Gruppen W_I, W_{II}, W_{III} und $W_{Inaggl.}$ in zuvorkommendster Weise zur Verfügung stellten.

Die 3 amerikanischen Immunseren, von denen das W_I-Serum den Titer 1:1200 und die W_{II} und W_{III}-Seren den Titer 1:2000 haben sollten, zeigten bei den in Leipzig angestellten Agglutinationsprüfungen selbst mit den von London übersandten zugehörigen amerikanischen Stämmen (siehe Tabelle I) nicht solch hohe Agglutinationswerte. Diese blieben vielmehr weit hinter der angegebenen Titerhöhe zurück. Unsere A-Stämme wurden ebenso wie die amerikanischen und englischen I- und III-Typenvertreter am meisten durch die I- und III-Immunseren beeinflußt und die W_{II}- und E_{II}-Kulturen durch das W_{II}-Serum. Unsere B-, C- und D- und die W_{In}- und E_{IV}-Stämme wurden dagegen von keinem der Wadsworth-Seren in bemerkenswerterer Höhe zur Verklumpung gebracht.

Fast das gleiche Ergebnis zeitigten dann auch Versuche, die mit Kaninchen-Immunseren angestellt wurden, die mit den englischen und amerikanischen Stämmen von uns selbst hergestellt waren. Unsere B- und C-Stämme zeigten wieder keine Beziehungen weder zu den mit englischen noch mit amerikanischen Meningokokken hergestellten Immunseren und in guter Übereinstimmung hiermit wurde auch keiner der ausländischen Stämme

Tabelle I.

Agglutinationsprüfung mit den amerikanischen Wadsworth-Seren.

Serum	Stamm Nr.: Gruppe A. 1	3	8	17	18	20	26	27	28	29
Amerika I 1:1200	(++++)	+++	+++	(++++)	(++++)	+++	(+++)	+++	(+++)	(+++)
II 1:2000	+++	++	0	0	++	(+++)	++	(+++)	(++)	(++)
III 1:2000	++++	(++++)	(++++)	(++++)	(++++)	(++++)	(++++)	(++++)	(++++)	(++++)

Serum	Stamm-Nr.: Gruppe A. 30	32	33	34	35	43	Stamm-Nr.: Gruppe B. 4	12	13	14	15	23	24	25	41
Amerika I 1:1200	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	(+++)	?	++	++	+	++	++	++	(++)	++	++
II 1:2000	++	++	(++)	(++)	(+++)	(++)	(+++)	+++	+	(+++)	(+++)	+++	(++)	(+++)	++
III 1:2000	(++++)	(+++)	(+++)	+++	(++++)	+++	(++)	0	+	0	0	0	(++)	++	0

Serum	Gruppe B 42	Gruppe C 10	16	Stamm Nr.: W_{I}	W_{II}	W_{III}	W_{In}	E_{I}	E_{II}	E_{III}	E_{IV}	Gruppe D. 48	49
Amerika I 1:1200	(++)	(++)	++	(++++)	(++)	+++	++	(++++)	++	(+++)	++	0	++
II 1:2000	(+++)	(++)	0	(++)	(++++)	++	++	(++)	+++	(++)	(+++)	0	(++)
III 1:2000	0	0	0	(+++)	++	+++	0	(++++)	(++)	(+++)	0	0	0

Zeichenerklärung:

Keine Agglutination = 0.
Positive Agglutination 1:10 + = (+)
" " 1:20 + = +
Positive Agglutination 1:40 + = (++)
" " 1:80 + = ++
" " 1:160 + = (+++)
Positive Agglutinat. 1:320 + = +++
" " 1:640 + = (++++)
" " 1:1280 + = ++++

von unserem B- und C-Immunseren in bemerkenswerter Höhe agglutiniert. Anders dagegen steht es mit unseren D- und A-Gruppenstämmen. Die Angehörigen der D-Gruppe sind wohl mit dem amerikanischen Typus W_{In} und dem englischen E_{IV} zu identifizieren, wie das auch aus gleichzeitig angestellten Komplementbindungsversuchen klar hervorging. Unklarer dagegen waren zunächst die Ergebnisse beim Vergleich unserer A-Stämme mit den englischen und amerikanischen I- und III-Typen.

Wir erwähnten schon vorhin, daß unsere A-Stämme durch die I- und III-Immunseren am besten beeinflußbar waren, dementsprechend wurden auch mit unseren selbst hergestellten W_I und W_{III}, E_I und E_{III}-Seren fast alle Angehörigen der A-Gruppe bes. aber die Stämme 17, 18, 20 und 27 zur Agglutination gebracht. Dasselbe zeigte sich auch bei den entsprechenden Komplementbindungsversuchen, die wieder eine nahe Verwandtschaft unserer A-Typen zu diesen beiden ausländischen Gruppen erkennen ließen.

Eine einwandsfreie Abtrennung der englischen und amerikanischen I-Stämme von denen des Typus III war aber mittels Agglutination und Komplementbindung nicht möglich, ebensowenig eine Einstufung unserer A-Stämme in eine der beiden genannten ausländischen. Agglutination und Komplementbindung reichten hierzu nicht aus, dieses war vielmehr erst durchführbar mit Absättigungsversuchen nach Castellani. Wir finden also hier wieder dieselbe Beobachtung, wie sie Kruse schon früher bei der Einteilung der verschiedenen Pseudo-Dysenteriebazillen machen konnte. Den letzten Ausschlag bei der Typisierung kann nur der Absättigungsversuch ergeben.

Derartige Versuche, mit verschiedenen Meningokokkenstämmen der Gruppe A und der Typen E_I, E_{III}, W_I und W_{III} und entsprechenden Kaninchen-Immunseren angestellt, haben nun ergeben, daß unsere Gruppe A 3 verschiedene Arten von Meningokokkenstämme enthält, die sich vermittels des Castellanischen Absättigungsversuches scharf voneinander trennen und bei ihnen 3 verschiedene Arten von Agglutininen resp. Agglutinogenen erkennen lassen (s. Tabelle II). Von den 16 von uns geprüften A-Stämmen hatten bei den früheren Agglutinationsprüfungen die Stämme 17, 18, 20 und 27 stets die höchsten Agglutinationsergebnisse gezeitigt. Durch Absättigung mit jedem dieser 4 Stämme wurden aus jedem der geprüften A-Seren sämtliche Agglutinine herausgenommen; ebenso verhielten sich auch die E_I- und W_I-Meningokokken. Die nach der Absättigung angestellte Agglutinationsprüfung verlief mit allen Stämmen negativ (s. Tabelle II).

Anders dagegen war das Ergebnis, wenn ein Kaninchen-Immunserum, das mit den Stämmen 17, 18, 20 oder 27 gewonnen war, mit den Stämmen 3, 8 oder 34 abgesättigt wurde. Aus derartig abgesättigten Seren waren für alle Stämme mit Ausnahme von 17, 18, 20, 27, W_I und E_I die Agglutinine herausgenommen.

Schließlich konnte mit jedem der übrigen 9 A- und der E_{III}- und W_{III}-Stämme ein derartiges Immunserum nur für diese Stämme abgesättigt werden, während die Agglutinine für die Angehörigen der 2 erst beschriebenen Reihen darin noch vorhanden waren. Ebenso verliefen die Absättigungsversuche, wenn sie mit W_I- oder E_I-Immunserum angestellt wurden (s. Tabelle II).

Tabelle II. Absättigungsversuche nach Castellani.

Serum	Abgesättigt mit Stamm Nr.		Agglutiniert mit Stamm Nr.																			
			1	3	8	17	18	20	26	27	28	29	30	32	33	34	35	43	W_{I}	W_{III}	E_{I}	E_{III}
Stamm 17 Gruppe A	1	a	1:50 —			++	++															
		b	1:100 —			++	++															
		c	1:200 —			++	++															
Stamm 17	3	a		—	—	++	+++															
		b		—	—	++	+++															
		c		—	—	++	+															
Sramm 17	8	a	—	±	—	++	++	++	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	++	—	+++	±
		b	—	±	—	++	+	+	±	+	±	—	±	±	±	±	—	±	++	—	++	—
		c	—	—	—	+	+	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—	+	—
Stamm 17	17	a		—		—	—	—		—									—		—	
		b		—		—	—	—		—									—		—	
		c		—		—	—	—		—									—		—	
Stamm 17	18	a	—	—	±	—	—	—	±	—	—	—	—	—	±	±	—	—	—	±	—	±
		b	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±
		c	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Stamm 17	20	a				—	—	—		—									—		—	
		b				—	—	—		—									—		—	
		c				—	—	—		—									—		—	
Stamm 17	26	a				++	++		—													
		b				++	++		—													
		c				++	+		—													
Stamm 17	27	a				—	—	—		—												
		b				—	—	—		—												
		c				—	—	—		—												
Stamm 17	28	a				++	++				—											
		b				++	++				—											
		c				++	+				—											
Stamm 17	29	a				++	++					—										
		b				+	++					—										
		c				+	++					—										
Stamm 17	30	a				++	++						+									
		b				+	++						—									
		c				+	+						—									
Stamm 17	32	a				++	+++							—								
		b				++	++							—								
		c				++	++							—								
Stamm 17	33	a		+	+	+++	++	++		+++					+							
		b		+	+	++	++	++		++					—							
		c		+	+	++	+	+		+					—							
Stamm 17	34	a				+++	+++									—						
		b				+++	++									—						
		c				++	+									—						

Stamm 17	35	a				+++	++										+					
		b				++	++										±					
		c				+	++										—					
Stamm 17	43	a				++	+++											—				
		b				++	++											—				
		c				++	+											—				
Stamm 17	W_I	a	+	+	+	±	±	±	±	±	+	±	±	±	±	±	++	+	±	—	±	±
		b	±	—	±	±	—	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	—	—	±
		c	—	—	—	—	—	—	±	±	—	—	—	—	±	—	—	—	—	—	—	—
Stamm 17	W_{III}	a	+	++	+	++	++	+	—	++	—	—	—	±	—	+	—	+	++	—	++	—
		b	±	+	+	++	+	+	—	+	—	—	—	—	—	+	—	±	++	—	++	—
		c	—	+	+	++	+	+	—	+	—	—	—	—	—	±	—	—	+	—	+	—
Stamm W_I	W_I	a				—	±	±		+									+		±	
		b				—	—	—		±									—		—	
		c				—	—	—		—									—		—	
Stamm W_I	18	a				±	—	±		±									—		—	
		b				—	—	—		±									—		—	
		c				—	—	—		—									—		—	
Stamm E_I	E_I	a				—	—	±		+											—	
		b				—	—	±		—											—	
		c				—	—	—		—											—	
Stamm E_I	18	a				—	—	—		—											±	
		b				—	—	—		—											—	
		c				—	—	—		—											—	
Stamm W_{III}	W_{III}	a				—	—	—		±										—		
		b				—	—	—		—										—		
		c				—	—	—		—										—		
Stamm W_{III}	18	a				—	—	—		—										±		
		b				—	—	—		—										—		
		c				—	—	—		—										—		
Stamm E_{III}	E_{III}	a				—	±	—		±												—
		b				—	—	—		±												—
		c				—	—	—		—												—
Stamm E_{III}	18	a				—	—	—		—												±
		b				—	—	—		—												±
		c				—	—	—		—												—
Bram Serum-Gruppe A_3	18	a		—	—	—	—	—		—					—							
		b		—	—	—	—	—		—					—							
		c		—	—	—	—	—		—					—							
Bram A_3	33	a		—	—	—	—	—		—					—							
		b		—	—	—	—	—		—					—							
		c		—	—	—	—	—		—					—							
Bram A_3	3	a		—	—	—	—	—		—					—							
		b		—	—	—	—	—		—					—							
		c		—	—	—	—	—		—					—							

Wir konnten somit die Gruppe A in 3 Untergruppen 1, 2 und 3 trennen. Außerdem ließ sich feststellen, daß die ausländischen W_I- und E_I-Typen mit unseren A_I- und die W_{III}- und E_{III}-Typen mit unseren A_3-Stämmen identisch sind. Dieses letztere konnte auch noch dadurch bestätigt werden, daß die Stämme der A_3, E_{III}- und W_{III}-Gruppen ein A_3-Serum (Bram) ebenso absättigten wie ein E_{III}- oder W_{III}-Immunserum (s. Tabelle II).

Die vermittels Agglutination und Komplementbindung nicht erreichte Unterscheidung resp. Typisierung unserer A-Stämme und der ausländischen I- und III-Typen konnte auf diese Weise klargestellt werden.

Während nun in England, Amerika und auch in Frankreich der Typus I resp. A_1 am meisten gefunden wurde, war ein Vorherrschen dieses Typus bei unseren Untersuchungen nicht festzustellen, vielmehr überwog bei den uns zugegangenen deutschen Stämmen die Gruppe III resp. A_3. Dagegen wurden in England, Amerika und Frankreich die Stämme der inagglutinablen IV- resp. D-Gruppe nur ganz vereinzelt gefunden, während dieses bei unseren Beobachtungen keineswegs der Fall war. Bis jetzt verfügen wir schon über 6 sog. inagglutinable und auch nur schlecht agglutinogen wirkende Stämme dieser Gruppe, die alle aus Leipzig, und zwar 5 davon aus dem Kinderkrankenhaus stammen. Daß derartige Stämme auch anderswo häufiger vorkommen, als der bisherigen ausländischen Literatur zu entnehmen ist, geht aus Untersuchungen hervor, die wir an 26 im Jahre 1923/24 isolierten und aus Kopenhagen (Dr. Kristensen, Staatl. Seruminstitut) stammenden dänischen Meningokokken machen konnten. Von diesen 26 gehörten nach eindeutigen Agglutinationsprüfungs- und Komplementbindungsergebnissen allein 8 Stämme (1, 4, 5, 7, 11, 19, Sp. 38 und Dronningland) zur Gruppe D, während 9 der Gruppe A_1 und 5 der Gruppe A_3 angehörten. Übrig blieben aber immer noch 4 Stämme (2, 17, 20 und 23), die sich bisher in keine der amerikanischen, englischen und unsrigen Gruppen einstufen ließen. Weitere Untersuchungen können erst darüber Aufschluß bringen, ob es sich bei diesen event. um weitere Typen handelt. Vielleicht gehören sie zu dem dänischen Typus A (vergl. Thomsen, Seuchenbekämpfung, Wien, II. Jahrgang, 1925, ½-Doppelheft).

Fest steht jedenfalls jetzt schon, daß wir mit nur 4 verschiedenen Meningokokkentypen, wie sie die Engländer, Amerikaner und Franzosen im Gegensatz zu Thomsen gefunden haben wollen, nicht auskommen. Unsere A_2-, B- und C-Typen passen in keine der von ihnen gefundenen hinein und anderseits hatte die englisch-amerikanisch-E_{II}- resp. W_{II}-Gruppe unter den deutschen und dänischen Stämmen keinen Vertreter aufzuweisen.

Die folgende Zusammenstellung gibt einen Überblick über den bisherigen Stand der Typenfeststellung und bringt gleichzeitig für Untersuchungen an anderer Stelle ein Verzeichnis der in anderen Laboratorien vorhandenen Gruppenstämme.

Zusammenstellung.

Gruppe	In Leipzig typisierte Stämme	Von englischen und amerik. Stämmen	In die Gruppe gehörige Stämme anderer Laboratorien
A_1	17, 18, 20, 27	WI EI	St. 17 = St. 2530 — R.G.A. St. 20 = St. 305 — B.W.M. St. 27 = St. G_1 — R.K.J.
A_2	3, 8, 34	—	St. 3 = Wollenberg — B.W.M. St. 8 = Hyg. II — B.W.M. St. 34 = St. 292 — R.K.J.
A_3	1, 26, 28, 29, 30, 32, 33, 35, 43	WIII EIII	St. 1 = Mening. — Hyg. Inst. Berlin. St. 26 = G_3 — R.K.J. St. 28 = Virch. M. B. D. — R.K.J. St. 29 = Virch. G. El. — R.K.J. St. 30 = 770 — R.K.J. St. 32 = L — R.K.J.
B	14 Stämme	—	St. 24 = Berlin — R.G.A. St. 41 = Berlin — R.K.J. St. 14 = 723I } B.W.M. St. 15 = 723II } B.W.M.
C	2 Stämme	—	St. 10 = All-Heiligen } R.G.A. St. 16 = St. 972 } R.G.A.
D	6 Stämme + 8 aus Kopenhagen	WJn EIV	St. 1, 4, 5, 7, 11, 19, Sp. 38 u. Dronninglund — Staatl. Serum-Institut Kopenhagen.
II	—	WII EII	—
Ungruppiert	4 Stämme aus Kopenhagen	—	St. 17, 20, 23 u. 2. Staatl. Serum-Intitut Kopenhagen.

Erklärung: Laboratorien des
R.G.A. = Reichsgesundheitsamtes Berlin-Dahlem.
B.W.M. = Behring-Werke Marburg.
R.K.J. = Robert Koch-Institut Berlin.
Hyg. Inst. Berl. = Hygienisches Institut der Universität Berlin.

Nun noch ein Wort zur Abgrenzung der Meningokokken von denen ihnen morphologisch sehr nahestehenden Gonokokken. Hier ist vermittels Agglutination und Komplementbindung eine Differentialdiagnose durchaus möglich, wie es uns zahlreiche Versuche gezeigt haben. Die Meningo- resp. die Gonokokken (6 Stämme und 6 Go-Seren durchprobiert) zeigen in heterologen Seren gelegentlich nur mehr oder weniger hohe Mitagglutinationswerte. Bei diesen ist der Ausfall der Reaktion, wie schon früher betont, lange nicht so typisch. Man kann bei einiger Übung solche Mitagglutinationen schon oft als unspezifisch ausschalten. Eine gleichzeitig angestellte Komplementbindung sichert in Zweifelsfällen die Diagnose. Außerdem lassen sich absolut einwandsfreie Resultate auch hier wieder durch Absättigung erreichen.

Andere gramfreie Kokken sind ebenso leicht abzutrennen, wie zahlreiche diesbezügliche Beobachtungen in unserem Laboratorium ergeben haben. Selbst morphologisch sich genau wie Meningokokken verhaltende aus der Nase gezüchtete gramfreie Kokken lassen sich vermittels Aggluti-

nation und Komplementbindung von den echten Meningokokken glatt abtrennen. Weiter kann ein Teil der gramfreien Kokken auch schon durch die Spontanagglutination, die in allen zur Prüfung herangezogenen Seren (auch Normalserum!) beobachtet wird, leicht abgetrennt werden. Hierauf ist auch schon von anderer Seite hingewiesen worden. Diese Beobachtung konnte von uns bei einem aus dem Nasenrachenraum gezüchteten Stamm bestätigt werden.

Die Feststellung der Möglichkeit der Abgrenzung der Meningokokken von den ihnen morphologisch sehr nahestehenden Gonokokken und anderen gramfreien Kokken schien uns deshalb angezeigt, weil frühere Arbeiten, die sich wie z. B. die von Eberle (diese Ztschr. Bd. 64, 1908) mit dieser Frage beschäftigen, die Abgrenzungsmöglichkeit mittels Agglutination und Komplementbindung in Frage stellen. Diese beiden Reaktionen reichen u. E. hierzu aber völlig aus, während sie bei der Typenfeststellung der Meningokokken ein endgültiges Ergebnis nicht bringen können. Hier kann erst durch Absättigungsversuche nach Castellani eine endgültige Entscheidung erzielt werden.

Über die Ausscheidung von Nitraten mit der Milch.

Von

Dr. med. vet. **Helmut Krause.**

(Aus dem Tierhygienischen Institut der Universität München. Vorstand: Prof. Dr. Karl Süpfle.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 3. Januar 1925.)

Zur Entscheidung der Frage, ob eine Milchprobe gewässert ist, zieht man vielfach neben anderen Untersuchungsmethoden auch die Prüfung der Milch auf einen Gehalt an Nitraten heran. Man geht hierbei von der Überlegung aus, daß normale Milch keine Nitrate enthält, daß aber das zum Wässern der Milch benutzte Trinkwasser unter bestimmten Voraussetzungen, die bei der nicht immer einwandfreien Wasserversorgungsart auf dem Lande oft genug zutreffen, gewisse Mengen Salpeter enthalten kann: wird solches salpeterhaltige Wasser zur Milchfälschung benutzt, so enthält nun die gewässerte Milchprobe Salpeter. Unterschreitet der prozentische Gehalt an fettfreier Trockenmasse in der Milch einen bestimmten Wert, der in den von den Deutschen Nahrungsmittelchemikern aufgestellten „Vereinbarungen zur einheitlichen Untersuchung und Beurteilung von Nahrungs- und Genußmitteln" näher charakterisiert ist, so kann der Schluß, daß die Milch gewässert ist, gestützt werden durch die weitere Feststellung, daß die Milch eine positive Salpeterreaktion gibt.

Diese Auffassung von dem Wert des Salpeternachweises in Milch ist jedoch nicht unbestritten. Es wurde eingewendet, eine Milchprobe könne, auch ohne gewässert zu sein, Salpeter enthalten, weil Nitrate, die mit dem Futter oder dem Wasser aufgenommen worden waren, u. a. mit der Milch wieder ausgeschieden würden. Nun wird zwar von keiner Seite behauptet, daß nitratreiche Futtermittel die Milch nitrathaltig machen; aber verschiedene Untersucher wollen eine positive Nitratreaktion erhalten haben, wenn salpetersaure Salze zu Heil- oder Versuchszwecken verabreicht werden. So berichtet Orla Jensen[1]), daß nach Verabreichung von 75 g Kalisalpeter in wässeriger Lösung die sechs Stunden später ermolkene Milch Spuren von Salpetersäure enthalte. M. Henseval und Mullie[2]) hatten bei Verfütterung von 5—25 g Salpeter bei 12 kranken

1) Jensen, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrgs.- u. Genußm. Bd. 11.
2) Henseval und Mullie, ibidem, Bd. 11.

Kühen immer positive, bei 8 gesunden Kühen dagegen nur zum Teil positive, und zwar schwache Nitratreaktionen festgestellt. In den Versuchen von Marcas und Huyge[1]) waren positive Diphenylaminreaktionen mit geringen Salpetergaben (2 g) nie zu erzielen, wohl aber — jedoch unregelmäßig — bei größeren Dosen (5—10 g).

Obwohl von anderer Seite in analogen Versuchen negative Nitratreaktionen in der Milch nach Verfütterung von Nitraten beobachtet wurden, so gilt die Frage, ob Kühe z. B. nach Aufnahme nitratreichen Trinkwassers nitrathaltige Milch sezernieren, doch offenbar noch keineswegs als abschließend entschieden. Nach einer kürzlichen Mitteilung von W. Hartmann[2]) wurde in einem gerichtlich behandelten Falle wegen Wässerung von Verkaufsmilch die Beweiskraft der positiven Nitratreaktion von einem tierärztlichen Sachverständigen unter Berufung auf die Versuche von Jensen, Henseval und Mullie sowie Marcas und Huyge angezweifelt.

Es erscheint daher geboten, die Frage der Ausscheidung von Nitraten mit der Milch durch neue Beobachtungen und Versuche zu prüfen. Auf Anregung und unter Leitung von Herrn Professor Dr. Karl Süpfle, dem ich für seine Unterstützung ergebenst danke, habe ich mich dieser Aufgabe unterzogen.

I. Untersuchungen zur Methodik des quantitativen Nitratnachweises in Milch.

Zum Nachweis von Nitraten in der Milch benutzte ich die sehr empfindliche und nicht zu Täuschungen führende Methode von Tillmanns und Splittgerber[3]), bei der das aus der Milch mittels Quecksilberchlorid-Salzsäurelösung gewonnene Milchserum in bestimmten Mengenverhältnissen mit Diphenylaminschwefelsäure versetzt wird. Das Verfahren, bei dem natürlich mit völlig nitratfreien Reagentien und Gefäßen gearbeitet werden muß, hat sich auch mir als außerordentlich zuverlässig erwiesen.

In Vorversuchen, für die in dankenswerter Bereitwilligkeit Herr Geheimrat Prof. Dr. Vogel geeignete Kühe seines Tierzucht-Institutes zur Verfügung stellte, überzeugte ich mich, daß die Verabreichung von Kaliumnitrat in einem mit etwas Kleie angerührten Trank tatsächlich zum Auftreten von Salpeter in der Milch führen kann, wenn größere Gaben Salpeter gewählt werden.

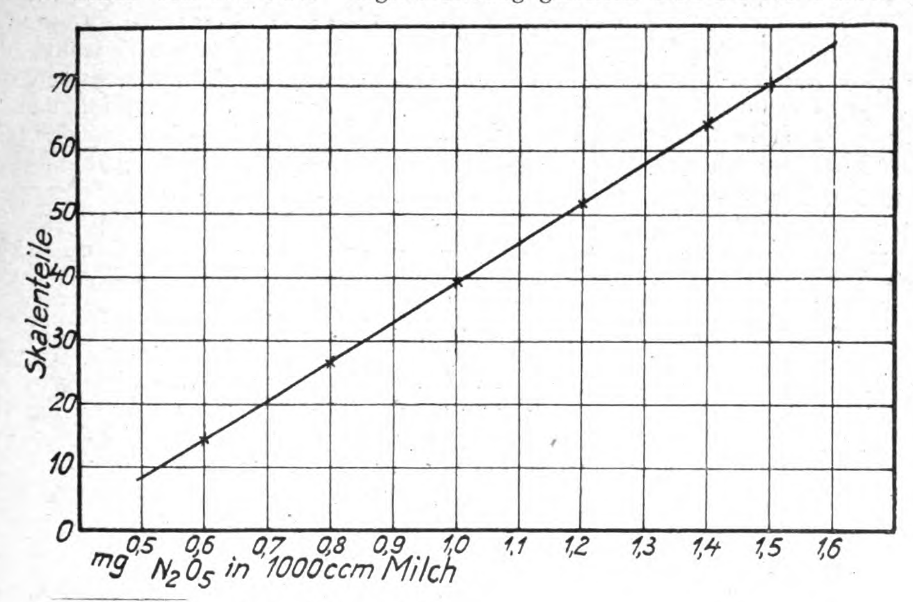
Da ich unter diesen Umständen bei den weiteren Fütterungsversuchen den etwaigen Nitratgehalt der Milch quantitativ feststellen wollte, war ich bestrebt, das Verfahren von Tillmanns und Splittgerber für quantitative Bestimmungen zu verwenden. Tillmanns und Splittgerber haben gezeigt, daß mit Hilfe von wässerigen Vergleichslösungen mit bekanntem Nitratgehalt eine kolorimetrische Bestimmung des Salpetergehaltes der Milch bei Anwendung ihrer Nachweismethode

1) Marcas und Huyge, ibidem, Bd. 15.
2) Hartmann, ibidem, Bd. 45, S. 153.
3) Tillmanns und Splittgerber, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrgs.- u. Genußmittel Bd. 22.

möglich ist. Obgleich das Arbeiten mit den von ihnen genau angegebenen Vergleichslösungen einfach ist, würde sich doch eine weitere Vereinfachung durch Konstruktion eines Kolorimeters erzielen lassen; wie die Verfasser 1911 mitteilten, planten sie, gefärbte Gläser für diesen Zweck herstellen zu lassen; ihr damaliges Bedenken, ob das Kolorimeter zustande komme, da die Herstellung von Gläsern in der richtigen Farbennuance nicht ganz einfach sei, scheint in der Zwischenzeit nicht behoben worden zu sein; wenigstens habe ich über die definitive Fertigstellung des Kolorimeters keine Veröffentlichung gefunden.

Auf Grund der günstigen Erfahrungen, die Süpfle[1]) bei der Anwendung des Autenrieth-Koenigsbergerschen Kolorimeters für hygienische Untersuchungen gemacht hatte, versuchten wir, dieses Instrument für die Nitratbestimmung nach Tillmanns und Splittgerber nutzbar zu machen. Gemessene Mengen nitratfreier Milch wurden mit abgestuften Nitratmengen versetzt und alsbald — da durch Bakterientätigkeit das Nitrat reduziert werden kann — nach der Methode von Tillmanns und Splittgerber behandelt. Wir haben, durch die Erfahrung gewitzigt, den Hinweis von Tillmanns und Splittgerber peinlich beachtet, daß das erhaltene Quecksilberchlorid-Salzsäure-Milchserum ohne Zeitverlust zur Anstellung der Reaktion verwendet werden muß, da sonst die Ergebnisse zu niedrig werden; abgelesen haben wir die Reaktionsfärbung 1 Stunde nach Ansetzung der Reaktion, da die Färbung zu dieser Zeit ihre größte Intensität hat.

In diesem Zeitpunkt füllen wir die in Reaktion gesetzte Untersuchungslösung in den Trog des Autenrieth-Koenigbergerschen Kolorimeters, verschieben den mit einer Vergleichslösung gefüllten Keil bis zur Farben-



1) Süpfle, Arch. f. Hyg. Bd. 74.

gleichheit und lesen den hierbei sich ergebenden Skalenwert ab. Um eine optisch gleichwertige, haltbare Vergleichslösung herzustellen, wurden geeignete anorganische Verbindungen in passenden Mengen miteinander gemischt. Mit Milchproben bekannten Nitratgehaltes wurde der Keil geeicht. Trug man die N_2O_5-Mengen in Milligrammen, bezogen auf 1000 ccm Milch auf die horizontale Abszisse, die am Kolorimeter abgelesenen Skalenteile auf die vertikale Ordinatenachse eines Koordinatensystems, so erhielt man durch Verbindung der jeweiligen Schnittpunkte eine Gerade.

Mit dem von uns benutzten Keil lassen sich, wie die Kurve zeigt, Mengen von 0,5—1,5 mg N_2O_5 schnell und zuverlässig ablesen. Milchproben mit höherem N_2O_5-Gehalt müssen verdünnt werden, und zwar mit Milch, nicht mit Wasser.

Die erhaltene Kurve kann nur zur Ermittelung des Nitratgehaltes von Milchproben dienen. In rein wässerigen Lösungen gibt die gleiche Nitratmenge eine stärkere Reaktion als in Milch, wie dies schon Tillmanns und Splittgerber festgestellt haben, da bei der Milchserumbereitung nicht alle Körper entfernt werden, die auf die Diphenylaminreaktion hemmend einwirken.

II. Nitratgehalt der Milch nach experimenteller Verfütterung von Salpeter.

Nachdem ich mich an Milchproben mit künstlichem Nitratgehalt überzeugt hatte, daß mit der beschriebenen kolorimetrischen Methode der Nitratgehalt der Milch zutreffend bestimmt werden kann, schritt ich dazu, eine größere Reihe von Fütterungsversuchen anzustellen; das Tiermaterial — 45 größtenteils dem großen Höhenfleckvieh angehörige Kühe — wurde mir auf dem Schlachthof zur Verfügung gestellt. Gewöhnlich wurde die jeweilige, in einer bestimmten Menge Wassers gelöste Dosis Kaliumnitrat den Rindern morgens vor der Verabreichung des Tränkwassers in einem Stalleimer angeboten und bei den angeführten Versuchen willig aufgenommen. Nur die stärker konzentrierten Lösungen mußten, da die Gefahr bestand, daß ihre Aufnahme von einzelnen Tieren verweigert würde, in der Menge von 200 ccm der zum Versuch bestimmten Kuh eingegeben werden.

Ein Teil meiner Versuche galt der Frage, zu welchem Zeitpunkt nach der Verfütterung das Maximum der Nitratausscheidung in der Milch erreicht ist. Nach den Angaben der Literatur ist der Nitratgehalt der Milch sechs Stunden nach der Nitratzufuhr am größten.

Wie Tab. I lehrt, trifft diese Behauptung nicht zu: je nach der Größe und der Konzentration der Salpetergabe beginnt schon nach 3 Stunden bzw. nach 6—9 Stunden die Nitratausscheidung, um nach 24 Stunden dem Ende zuzugehen; das Maximum der Nitratausscheidung zeigt die nach 9 Stunden ermolkene Milch. Wenn auch die Differenz zwischen dem Nitratgehalt der nach 6 Stunden und der nach 9 Stunden gewonnenen Milch nicht erheblich ist, kann es doch, wie die Versuche Nr. 1 und Nr. 2 illustrieren, für die Erkennung einer Nitratausscheidung wesentlich sein, die nach 9 Stunden sezernierte Milch zu berücksichtigen.

Auf Grund dieser Feststellung trachtete ich darnach, die Versuche zeitlich so einzuteilen, daß ich 9 Stunden nach der Salpeterverabreichung

Tabelle I.

Zeitlicher Verlauf der Nitratausscheidung in der Milch.

Lfd. Nr.	Nummer des Versuchstieres	Zugeführte Dosis in g KNO_3	Zugeführte Dosis in g berechnet als N_2O_5	Die zugeführte Dosis KNO_3 war enthalten in ccm Wasser	Zeitpunkt der Milchentnahme nach der KNO_3-Zufuhr in Stunden	Nitratgehalt pro 1000 ccm Milch in mg N_2O_5
1	13	7,5	4,0	200	6	0
					9	< 0,5
2	42	8,0	4,3	200	6	0
					9	< 0,5
3	43	11,0	5,9	1000	3	1,0
					6	1,84
					9	2,1
					12	1,72
					24	< 0,5
4	41	16,0	8,6	2000	3	4,25
					6	5,31
					9	5,5
					24	0,51
5	35	18,0	9,75	7000	3	0,7
					6	1,12
					9	1,37
					24	< 0,5

die Milch gewinnen konnte; immer war dies leider aus äußeren Gründen nicht möglich; ich wählte in solchen Fällen die 6. Stunde.

33 gesunde Kühe erhielten abgestufte Salpetermengen zugeführt. Die Dosen schwankten zwischen 4 g und 30 g KNO_3. Meine Versuche wären aber einseitig gewesen, wenn ich nur die absolute Menge des zugeführten Salpeters variiert hätte. Es war zu erwarten, daß nicht nur die Salpetermenge, sondern auch die Konzentration der verabreichten Salpeterlösung eine Rolle bei der Ausscheidung durch die Milch spielen würde. In seinen kritischen Überlegungen hat W. Hartmann[1]) mit Recht auf die Möglichkeit hingewiesen, daß die in der Literatur niedergelegten positiven Diphenylaminreaktionen einiger Autoren „auf die stark konzentrierten Salpetergaben und dadurch vielleicht vorübergehend ausgelöste Reizung und Schwächung der Organe zurückzuführen sind".

In Tab. II sind die Versuche geordnet nach der absoluten Größe der Salpetergaben; bei Parallelversuchen, bei denen die Salpetermenge gleich war, folgen zuerst die Fütterungen mit konzentrierten, dann mit verdünnteren Salpeterlösungen. Der Übersicht ist zu entnehmen, daß Salpetergaben von 4 bis 7 g KNO_3 niemals zur Ausscheidung von Nitraten in der Milch führten. Die Nitratmenge von 7,5 g hat in konzentrierter Lösung (200 ccm Wasser, d. h. ein Gehalt von 20 g N_2O_5 in 1000 ccm Wasser) unter 4 Versuchen (Nr. 8, 9 u. 10 der Tab. II und Nr. 1 der Tab. I) zweimal eine minimale Nitratausscheidung in der Milch zur Folge gehabt. Dieselbe Nitratmenge aber und die höheren Dosen bis 10 g KNO_3 bewirken keine oder eine ebenfalls nur schwache Nitratreaktion der Milch dann, wenn das

1) Hartmann, l. c.

Tabelle II.

Nitratgehalt der Milch nach variierter Salpeterverabreichung an gesunde Kühe.

Lfd. Nr.	Nummer des Versuchstieres	Zugeführte Dosis in g: KNO_3	Zugeführte Dosis in g: berechnet als N_2O_5	Die zugeführte Dosis KNO_3 war enthalten in ccm Wasser	Zeitpunkt der Milchentnahme nach der KNO_3-Zufuhr in Stunden	Nitratgehalt pro 1000 ccm Milch in mg N_2O_5
1	22	4	2,15	200	9	0
2	23	5	2,7	200	9	0
3	24	6	3,25	200	9	0
4	25	6	3,25	200	9	0
5	26	7	3,75	200	9	0
6	29	7	3,75	1000	9	0
7	30	7	3,75	1000	9	0
8	11	7,5	4,0	200	9	0
9	14	7,5	4,0	200	9	< 0,5
10	10	7,5	4,0	200	9	0
11	4	7,5	4,0	1000	6	0
12	32	8	4,3	1000	6	< 0,5
13	34	8,5	4,55	200	9	< 0,5
14	40	8,5	4,55	1000	9	0,5
15	20	9	4,85	1000	9	0,58
16	21	9	4,85	1000	6	0,69
17	37	9	4,85	4000	9	0
18	38	9	4,85	4000	6	0
19	19	10	5,35	1000	6	0,87
20	39	10	5,35	5000	9	0
21	12	11,25	6,0	1000	6	1,55
22	8	11,25	6,0	5000	6	0
23	1	15	8,0	1000	8	2,34
24	9	15	8,0	1000	9	3,3
25	7	15	8,0	6000	6	< 0,5
26	15	18	9,75	1000	6	5,0
27	16	18	9,75	1000	6	5,99
28	18	18	9,75	2000	6	5,12
29	44	18	9,75	6000	6	1,41
30	35	18	9,75	7000	9	1,37
31	45	20	10,75	7000	9	2,13
32	2	28	15	2000	6	7,25
33	3	30	16	2000	6	7,9

Nitrat in verdünnteren Dosen gereicht wird. 11,25 g KNO_3 in 5 Litern Wassers verabfolgt, d. h. Wasser mit einem Gehalt von 1,2 g N_2O_5 in 1000 ccm Wasser läßt die Milch noch nitratfrei (Nr. 22, Tab. II), während eine positive Diphenylaminreaktion in der Milch erscheint (Nr. 21, Tab. II), wenn die gleiche Menge von 11,25 g KNO_3 in 1 Liter Wasser zugeführt wird, d. h. in Wasser mit einem Gehalt von 6 g N_2O_5 in 1000 ccm Wasser. Selbst nach der stattlichen absoluten Nitratdosis von 15 KNO_3 erscheint nur spärlich Nitrat in der Milch, falls diese Menge in verdünnter Lösung (6 Liter Wasser) gereicht wird (Nr. 25, Tab. II), dagegen ist der Nitratgehalt der Milch ansehnlich bei den Parallelversuchen (Nr. 23 und 24, Tab. II) mit konzentrierter Lösung (1 Liter Wasser). Dieselben erheblichen Unterschiede in dem Nitratgehalt der Milch sehen wir übereinstimmend bei den noch höheren Salpetergaben.

In einer anderen Versuchsreihe wurden **kranke Kühe** zu den Fütterungen herangezogen.

Tabelle III.
Nitratgehalt der Milch nach variierter Salpeterverabreichung an kranke Kühe.

Lfd. Nr.	Nr. des Versuchstieres	Zugeführte Dosis in g KNO_3	berechnet als N_2O_5	Die zugeführte Dosis KNO_3 war enthalten in ccm Wasser	Zeitpunkt der Milchentnahme nach der KNO_3-Zufuhr in Stunden	Nitratgehalt pro 1000 cbm Milch in mg N_2O_5	Krankheit
1	17	7	3,75	200	9	0	Wassersucht
2	36	9	4,85	1000	9	1,43	Mastitis
3	27	11	5,9	1000	6	6,5	schwere Tuberkulose
4	5	13	7,0	3000	6	4,25	Darmkatarrh
5	28	18	9,75	2000	6	8,34	Tuberkulose
6	31	22	11,8	2000	6	8,8	Mastitis
7	6	28	15,0	3000	6	14,2	Mastitis
8	33	36	19,3	4000	6	16,51	schwere Tuberkulose

Mein allerdings nur bescheidenes Material verhielt sich, wie Tab. III zeigt, im allgemeinen so, daß im Vergleich zu den gesunden Kühen die kranken Tiere nach der gleichen absoluten Salpetergabe in der gleichen Konzentration einen höheren Nitratgehalt der Milch aufwiesen. Leider war es mir nicht möglich, Versuche mit mittleren Salpeterdosen in verdünnten Lösungen anzustellen. Es sind jedoch die von mir nach Verabfolgung konzentrierter Salpeterlösungen beobachteten Nitratmengen der Milch keineswegs derart hoch, daß sie zu dem Schluß zwingen, es würden kranke Tiere bei Aufnahme des Nitrates selbst in der hochgradig verdünnten Lösung, wie sie nitrathaltiges Trinkwasser repräsentiert, nitrathaltige Milch sezernieren. Jedenfalls führte in meinen Versuchen die Verabfolgung von 7 g KNO_3 in 200 ccm Wasser (Nr. 1, Tab. III) an eine kranke

Tabelle IV.
Nitratgehalt der Milch von Gehöften mit nitrathaltigem Trinkwasser.

Nummer des Gehöftes	Nitratgehalt der Sammelmilch des Gehöftes pro 1000 ccm Milch in mg N_2O_5	Nitratgehalt des Trinkwassers pro 1000 ccm Wasser in mg N_2O_5	Bemerkungen
1	0	8	
2	0	5	Quellwasser
3	0	10	
4	0	80	Brunnen ungefähr 2 m von der Dunggrube entfernt
5	0	50	in nächster Nähe der Dunggrube
6	0	40	6 m von der Dunggrube entfernt
7	0	10	
8	0	15	
9	0	20	
10	0	0	Quellwasser

Kuh nicht zu einer Nitratausscheidung in der Milch. Immerhin sind zur Sicherstellung des Verhaltens kranker Kühe noch Untersuchungen mit Zuführung verdünnter Nitratlösung erwünscht.

Für gesunde Kühe haben meine Versuche den Beweis erbracht, daß die geringen Nitratkonzentrationen, wie sie in Trinkwässern vorkommen, nicht zu einer Nitratausscheidung in der Milch führen. Zur Ergänzung der Fütterungsversuche mit einmaliger Salpetergabe untersuchte ich in einer Anzahl ländlicher Betriebe die Milch solcher Gehöfte, deren Trinkwasser nitrathaltig war. Es gelang mir, zehn derartige Stallungen ausfindig zu machen.

Die Zusammenstellung dieser Beobachtungen in Tab. IV läßt erkennen, daß in keinem der zehn Gehöfte die Milch — jeweils eine Probe der Sammelmilch — auch nur Spuren einer Nitratreaktion gab, obwohl das Wasser einzelner Gehöfte nicht unbedeutende Salpetermengen (bis 80 mg N_2O_5 in 1000 ccm Wasser) enthielt.

Allerdings kann Wasser gelegentlich noch erheblich mehr Salpeter enthalten als das nitratreichste von mir beobachtete. Ich habe daher noch zwei weitere Versuchsreihen angeschlossen, bei denen je 3 Kühe neben ihrem Futter kein anderes Wasser als ein künstlich mit bekannten Nitratmengen versetztes Tränkwasser erhielten. Es wurden den Tieren gemessene Mengen nitratreichen Wassers jeweils morgens vorgesetzt; am Abend wurde der nicht aufgenommene Wasserrest bestimmt. Hierbei nahmen in der ersten Serie 3 Kühe zusammen am 1. Tag 35,5 l, am 2. Tag 38 l Wasser mit einem Nitratgehalt von 250 mg N_2O_5 in 1000 ccm Wasser auf; jedes Tier erhielt also innerhalb der 2 Tage in durchschnittlich 24,5 l Wassers insgesamt 6,1 g N_2O_5 oder 11,4 g KNO_3, pro Tag demnach ca. 3,05 g N_2O_5 oder 5,7 g KNO_3. In der anderen Serie nahmen 3 Kühe am 1. Tag zusammen 42 l, am 2. Tag 33 l, am 3. Tag 30 l Wassers mit einem Nitratgehalt von 500 mg N_2O_5 in 1000 ccm Wasser auf; jedes Tier erhielt also innerhalb der 3 Tage in durchschnittlich 35 l Wassers insgesamt 17,5 g N_2O_5 oder 32,7 g KNO_3, pro Tag demnach 5,83 g N_2O_5 oder 10.9 g KNO_3. Trotz dieser hohen Salpeterzufuhr war in der täglich ermolkenen Milch sämtlicher 6 Tiere niemals auch nur eine Spur von Nitraten nachweisbar.

Meine Versuche lehren, daß Kühe, die nitrathaltiges Trinkwasser aufnehmen, selbst dann keine Nitrate mit der Milch ausscheiden, wenn das Trinkwasser den extrem hohen Nitratgehalt von 500 mg N_2O_5 in 1000 ccm Wasser besitzt.

Schlußfolgerungen.

1. Der Nitratnachweis in der Milch nach Tillmanns und Splittgerber läßt sich mit Hilfe des Autenrieth-Koenigsbergerschen Kolorimeters zu einer einfachen und zuverlässigen Methode der quantitativen Nitratbestimmung verwerten.

2. Milch von Kühen, die ständig Trinkwasser mit einem natürlichen Nitratgehalt von 80 mg N_2O_5 in 1000 ccm Wasser aufnehmen, ist frei von Nitraten.

3. Ebenso fand ich nitratfrei die Milch von Kühen, die 3 Tage hindurch Trinkwasser mit einem künstlichen Nitratgehalt von 500 mg N_2O_5 in 1000 ccm Wasser aufnahmen.

4. Auch nach experimenteller Verfütterung einer einmaligen Salpetergabe in wässeriger Lösung treten keine Nitrate in der Milch auf, solange die Dosis 7 g KNO_3 nicht überschreitet.

5. Größere Salpetergaben als 7 g KNO_3 führen bei gesunden, in etwas höherem Grade bei kranken Kühen, zu einer Ausscheidung von Nitraten in der Milch, aber nur dann, wenn die verabreichte Nitratmenge in einer konzentrierten Lösung enthalten ist. Selbst nach der Zuführung von 15 g KNO_3 erscheint nur ganz spärlich Nitrat in der Milch (weniger als 0,5 mg N_2O_5 in 1000 ccm Milch), wenn diese Menge in 6 l Wasser gereicht wird.

6. Nach einer einmaligen größeren Salpetergabe erreicht die Nitratausscheidung durch die Milch ihr Maximum in der nach 9 Stunden ermolkenen Milch.

7. Die Übung, bei der praktischen Milchkontrolle den positiven Ausfall der Salpeterreaktion bei einer Milchprobe im Zusammenhang mit den übrigen Untersuchungsergebnissen als Beweis eines Wasserzusatzes anzusehen, erhält durch die Ergebnisse der angestellten Versuche eine sichere Grundlage.

Bioskopische Reduktionsmethoden I.

Der Wert der Nitroreduktionsmethode als absolut-quantitative Methode.

Von

Dr. med. O. Kirchner.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Rostock (Direktor: Prof. Dr. v. Wasielewski).

(Mit Unterstützung der Rockefeller-Stiftung.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 11. Januar 1925.)

In einer im Cbl. f. Bakt. I Orig. Bd. 90/1923 S. 570 erschienenen Arbeit „Untersuchungen über die therapeutische Wertbestimmung von Desinfektionsmitteln durch Messung der Zellatmung" empfiehlt Lipschitz eine Methode, die als Indikator für den Einfluß schädigender Substanzen auf die lebende Zelle den wichtigsten Lebensvorgang, den Atmungsprozeß, benutzt und dessen Beeinträchtigung und Aufhebung kolorimetrisch durch die Menge des reduzierten m-Dinitrobenzols feststellt. Die Nitroreduktion sei aufs engste mit dem Atmungsprozeß verknüpft im Gegensatz zu den anderen biologischen Reduktionsmethoden; der Ablauf der Nitroreduktion, ihre Beeinträchtigung und Aufhebung durch verschiedene Faktoren entspreche vollkommen demjenigen der Zellatmung, was durch sehr umfangreiche physiologische Untersuchungen sichergestellt sei. — Eine solche leicht zu handhabende zuverlässige und sicher begründete Methode würde eine wertvolle Bereicherung der Methoden zur Untersuchung von Desinfizientien und anderer Einflüsse darstellen. Wir hofften, bei unseren Untersuchungen über das Sauerstoffbedürfnis von Bakterien, die mit Unterstützung der Rockefeller-Stiftung im hiesigen Institut durchgeführt werden, mit Hilfe der Lipschitzschen Nitroreduktionsmethode neue Aufschlüsse zu gewinnen. Aber leider haben zeitraubende Versuche, bei denen wir der leichteren Handhabung und größeren Empfindlichkeit wegen das von Bieling empfohlene Nitroanthrachinon verwandten, Unstimmigkeiten ergeben, die auf keine Weise zu beseitigen waren, und nur der Nitroreduktion an sich anhaften konnten. Dies machte eine Prüfung der der Nitroreduktion zugrunde liegenden chemischen und biologischen Grundlagen notwendig.

Daß lebende Zellen reduzierbare Substanzen, vor allem gewisse reduzierbare Farbstoffe, zu reduzieren vermögen, ist seit Ehrlich bekannt und dies Reduktionsvermögen der Zellen des tierischen Organismus wie der Bakterien vielfach untersucht. Neißer und Wechsberg (12) benutzten 1901 das Vermögen der Leukozyten, Methylenblau zur Leukobase, dem Methylenweiß, zu reduzieren, in einer vergleichend quantitativen kolorimetrischen Methode als Indikator für die Schädigung der Leukozyten durch leukozide Sera. Durch die von H. Wieland (17) 1913 aufgestellte Dehydrierungstheorie wurde das Reduktionsvermögen der lebenden Zelle nun in enge Beziehung gebracht zu der wichtigsten Zellfunktion, der Atmung. Diese Dehydrierungstheorie besagt, daß das Primäre beim Abbau der Nahrungssubstanzen durch die Zelle eine Abspaltung, eine „Aktivierung" von Wasserstoff sei, daß aber für die Abspaltung von Wasserstoff die Anwesenheit eines Stoffes Bedingung sei, der den Wasserstoff chemisch bindet. Als solcher Wasserstoffakzeptor diene im normalen Zellgeschehen im allgemeinen der aus der Luft stammende molekulare Sauerstoff; an seine Stelle könnten aber im Experiment auch andere Wasserstoffakzeptoren treten. Wieland verwandte als solche das Chinon und das Methylenblau bei seinen Untersuchungen über den Abbau des Zuckers; Thunberg (16) benutzte ebenfalls Methylenblau, um für die Fettsäuren den Nachweis dehydrierenden Abbaues zu führen. Die bioskopischen Reduktionsmethoden haben demnach zum Ziel, durch Verwendung von Substanzen, deren Reduktionsprodukt gefärbt bzw. anders als die Substanz gefärbt ist, die Möglichkeit einer kolorimetrischen Bestimmung der Menge der reduzierten Substanz zu gewinnen; gemäß der Dehydrierungstheorie ist in der so bestimmten Menge der reduzierten Substanz dann ein Maß des bei den Zellprozessen aktivierten Wasserstoffes gegeben, falls kein anderer Wasserstoffakzeptor vorhanden ist.

Eine Substanz kann reduziert werden, einmal indem derselben Sauerstoff entzogen oder aber indem Wasserstoff ihr angelagert wird; beides kann sich kombinieren. Dementsprechend gibt es zwei Gruppen reduktionsfähiger Substanzen: sauerstoffhaltige, zu denen die Nitrokörper gehören, und solche, die keinen Sauerstoff enthalten. Zu den letzteren gehört das Methylenblau; es enthält eine doppelte Bindung, die leicht in eine einfache Bindung übergeht, falls Wasserstoff vorhanden ist, welcher an die nach Lösung der Doppelbindung zu besetzenden beiden Valenzen tritt, nach der Formel:

$$\begin{array}{lcl} \quad C_6H_3{-}N(CH_3)_2 & & \quad C_6H_3{-}N(CH_3)_2 \\ N \diagup \qquad \diagdown S & +2\,H \longrightarrow & NH \diagup \qquad \diagdown S \\ \;\| \diagdown \qquad \diagup & & \quad \diagdown \qquad \diagup \\ \quad C_6H_3{-}N(CH_3)_2Cl & & \quad C_6H_3{-}NH(CH_3)_2\,Cl \\ \text{Methylenblau} & & \text{Methylenweiß} \end{array}$$

Die quantitativen Beziehungen zwischen dehydrierter Substanz und hydriertem Methylenblau wurden schon von Wieland festgelegt an der Dehydrierung von Aldehyd zu Säure. Lipschitz hat als Wasserstoff-

akzeptor die Nitrogruppe, und zwar im m-Dinitrobenzol, eingeführt und in einer Reihe von physiologischen Arbeiten (2—7) die weitgehende Übereinstimmung der mittels der Nitroreduktionsmethode gewonnenen Ergebnisse mit den von Warburg und Meyerhof durch direkte Messung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäurebildung in subtiler Methodik erhaltenen darzutun unternommen; diese Nitroreduktionsmethode hat Lipschitz (8, 10) weiterhin zur Untersuchung der durch Desinfizientia bzw. Chemotherapeutika hervorgerufenen Atmungshemmung einerseits bei Bakterien, andererseits bei überlebendem Muskelgewebe verwandt und mit der Aufstellung eines

$$\text{„therapeutischen Quotienten } A = \frac{\text{relative Bakterienhemmung}}{\text{relative Muskelhemmung}}\text{“}$$

auf die Möglichkeit einer genaueren experimentellen Erfassung und Formulierung der Wirksamkeit von Chemotherapeutika und Desinfizientia hingewiesen.

Da zunächst keine Zweifel an der Exaktheit der Ergebnisse der Nitroreduktionsmethode bestanden und nur eine Prüfung der praktischen Leistungsfähigkeit der Methode für bakteriologische Zwecke geplant war, so wurde der bequemeren Handhabung und der weit größeren Empfindlichkeit wegen das von Bieling vorgeschlagene schwach gelbe Nitroanthrachinon verwendet, das zu einem intensiv roten Farbstoff reduziert wird, während das m-Dinitrobenzol von Lipschitz ein gelbes Reduktionsprodukt liefert. Die Handhabung ist einfacher insofern, als das Nitroanthrachinon in Wasser löslich ist, man also nur 0,5 ccm einer 1proz. Lösung jedem Versuchsröhrchen zuzusetzen braucht, während man bei Verwendung des unlöslichen m-Dinitrobenzols die zu jedem Röhrchen zuzusetzende Menge von 0,2 g einzeln abwägen muß. So sind die dieser Arbeit zugrunde liegenden praktischen Erfahrungen mit der Nitroreduktionsmethode ganz überwiegend am Nitroanthrachinon gewonnen; das Resultat des auf Grund dieser praktischen Erfahrungen vorgenommenen kritischen Studiums der chemischen Vorgänge bei der Reduktion des *m*-Dinitrobenzols war dann so eindeutig, daß es überflüssig erschien, quantitative Untersuchungen mit dem m-Dinitrobenzol anzustellen, da hier die Verhältnisse ganz ähnlich und nur insofern noch ungünstiger liegen, als die zum Vergleich benutzte Testlösung nicht konstant ist. Das m-Dinitrobenzol ist also nur in qualitativen Versuchen verwendet. Da übrigens beim Nitroanthrachinon und beim m-Dinitrobenzol die Reduktion nur eine Nitrogruppe betrifft, der Nitrobenzol- bzw. Anthrachinonrest ganz unbeteiligt ist, so ist es an sich schon durchaus berechtigt, den Mechanismus der Reduktion bei beiden Nitrokörpern als gleich anzunehmen. Über die Versuche sei hier nur kurz berichtet. Sie wurden nach der Vorschrift von Bieling (1) angesetzt. Als zu reduzierende Substanz wurde das Nitroanthrachinon, zur Herstellung der Skala von Teströhrchen verschiedener Konzentration das rote Aminoanthrachinon verwandt, beide von den Höchster Farbwerken zur Verfügung gestellt. Die Versuche betrafen die Beeinflussung von Bakterien durch Desinfizientia, die Abhängigkeit der Reduktionsgröße von der Anzahl von Bakterien, die Reduktions-

geschwindigkeit aufeinander folgender Zeiträume in frisch beimpften Röhrchen usw.; es wird darüber später berichtet werden. Es zeigte sich zunächst, daß bei Zusatz von 5 mg Nitroanthrachinon die Menge der reduzierten Substanz nicht wesentlich über 3—3,5 mg zu bringen war. Bei Zusatz von 10 mg schritt die Reduktion gleichmäßig fort bis zu etwa 7 mg und blieb hier stehen. Weiter erwies sich, daß die Ablesungen oberhalb der Konzentration von 1,5% recht ungenau wurden, was sich auf eine verschiedene Färbekraft des Aminoanthrachinons und des durch bakterielle Reduktion aus dem Nitroanthrachinon entstandenen roten Farbstoffes zurückführen ließ. Verdünnte man z. B. 5 ccm einer 2,4proz. Aminoanthrachinonlösung, die also 1,2 mg Aminoanthrachinon enthielten, und 5 ccm eines Versuchsröhrchens von gleichem Farbton auf das dreifache Volumen, so hatte das Versuchsröhrchen nunmehr nicht den Farbton der 0,8proz. gewordenen Aminoanthrachinonlösung, sondern entsprach dem einer 0,55proz.; jetzt berechnete sich der Gehalt des Versuchsröhrchens also auf 0,82 mg. Bei der Suche nach den möglichen Ursachen dieses Verhaltens schien es denkbar, daß der Farbstoff in seiner Farbenintensität von der Reaktion abhängig sein könnte. Eine Prüfung daraufhin ergab, daß das bakterielle Reduktionsprodukt in saurer Lösung rot war, in alkalischer Lösung aber im Gegensatz zum Aminoantrachinon grün wurde. Das Reduktionsprodukt konnte also nicht das auch in alkalischer Lösung rote Aminoanthrachinon, sondern mußte ein anderer ebenfalls roter Stoff sein. Vermutlich ist dieser andere Stoff das Hydroxylaminoanthrachinon, das sich nach Scholl und Eberle (14, 15) in verdünnter Natronlauge unter Salzbildung mit grüner Farbe löst.

Zur Orientierung dienten noch folgende Versuche: 14 verschiedene Bakterienarten hatten nach 24 Stunden in Bouillon das Nitroanthrachinon mehr oder weniger stark reduziert; Zusatz von Natronlauge bewirkte bei allen Röhrchen Umschlag in Grün: ein kräftiges bei den stark reduzierten, ein bräunliches Grün bei den weniger stark reduzierten Versuchsröhrchen. Bei allen diesen Bakterienarten ist also das Reduktionsprodukt nicht das Aminoanthrachinon. Versetzt man eine durch bakterielle Reduktion von Nitroanthrachinon entstandene rote Farbstofflösung von mäßiger Intensität mit Natronlauge, so tritt ein Farbumschlag in ziemlich reines Grün ein. Versetzt man eine kräftig rote Reduktionslösung mit Natronlauge, so entsteht eine dunkelbraungrüne Färbung, ein Zeichen, daß neben dem in Alkali grün werdenden Reduktionsprodukt andere vorhanden sind, die sich in alkalischer Lösung nicht grün färben. Eine vollkommene Umsetzung zu Aminoanthrachinon, nachweisbar durch Ausbleiben jeder Grünfärbung beim Zusatz von Natronlauge, ist auch durch Verlängerung der Reduktionsdauer auf Tage und mehrmalige Einbringung lebender Zellen nicht zu erreichen. Die durch Natronlauge grün gewordene Lösung des ursprünglich roten Reduktionsproduktes wird beim Stehen an der Luft allmählich wieder rötlich, was durch Oxydation bedingt sein dürfte. Reduziert man die durch Natronlauge grün gewordene Lösung durch vorsichtigen Zusatz von Natriumhydrosulfit, so geht die Farbe in rot (Aminoanthrachinon), weiter in gelb (Aminohydroanthrachinon, Küpe) über, das beim Stehen an Luft allmählich wieder zum roten Aminoanthrachinon oxydiert wird.

Alkalische Nitroanthrachinonlösung allmählich mit Natriumhydrosulfit reduziert zeigt die gleichen Farbumschläge: grün, rot, gelb, um beim Stehen an Luft wieder rot zu werden. Die rote alkalische Aminoanthrachinonlösung (Höchster Farbwerke) wird auf Zusatz von Natriumhydrosulfit gleichfalls zur gelben Küpe, die langsam sich in das rote Aminoanthrachinon zurückverwandelt. Die rote durch Reduktion entstandene Lösung reduziert Fehlingsche Lösung, was ebenfalls für Vorhandensein von Hydroxylaminoanthrachinon spricht. — Lipschitz, der selbst Versuche mit dem Nitroanthrachinon ausgeführt hat, bezeichnet es als Vorteil, daß beim Nitroanthrachinon die Reduktion bis zum Endprodukt, zum Amin, gehe:

$$— NO_2 + 6\,H \rightarrow — NH_2 + 2\,H_2O;$$

es scheint ihm also entgangen zu sein, daß die Reduktion jedenfalls zu einem großen Teil beim Hydroxylamin stehen bleibt:

$$NO_2 + 4\,H \rightarrow — NHOH + H_2O;$$

das ist um so überraschender, als Lipschitz für das m-Dinitrobenzol eine quantitative Reduktion der Nitrogruppe zum Hydroxylamin vertritt.

Diese Unstimmigkeiten gaben Veranlassung, die chemischen und biologischen Stützen der Nitroreduktionsmethode zu untersuchen, wie sie von Lipschitz in einer Reihe von Veröffentlichungen niedergelegt sind. Der Anspruch der Nitroreduktionsmethode in ihrer definitiven Form ist in chemischer Hinsicht, daß sie „quantitative Werte für den veratmeten Nitrosauerstoff liefere und darin neben der direkten Messung des Sauerstoffverbrauches stehe, wie sie von Barcroft, Warburg usw. angegeben ist" (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923 S. 226). Die Grundforderung müßte dann sein, daß bei der Reduktion des m-Dinitrobenzols durch die verschiedensten aeroben und anaeroben Zellen (entsprechend der Anwendung der Methode durch Lipschitz) unter den wechselnden Versuchsbedingungen nur ein Reduktionsprodukt entstehen kann. Beim Methylenblau als Wasserstoffakzeptor liegen die Verhältnisse in dieser Beziehung einfach, es ist nur ein Reduktionsprodukt möglich, das Methylenweiß. Anders bei den Nitrokörpern: durch chemische Reduktion derselben sind entsprechend dem Haberschen Reduktionsschema eine ganze Reihe von Reduktionszwischenprodukten darstellbar, die teilweise recht unbeständig sind. Einerseits sind das die monomolekularen:

$$\begin{array}{ccccccc} C_6H_5O_2 & \rightarrow & C_6H_5NO & \rightarrow & C_6H_5NHOH & \rightarrow & C_6H_5NH_2 \\ \text{Nitro-} & & \text{Nitroso-} & & \text{Hydroxylamin-} & & \text{Amin} \end{array}$$

anderseits die dimolekularen, die durch Zusammentreten zweier Moleküle entstehen:

$$\begin{array}{cccccc} C_6H_5NO_2 & & C_6H_5N\diagdown & C_6H_5N & C_6H_5NH & C_6H_5NH_2 \\ & \rightarrow & \mid\;\; O & \| & \mid & \\ C_6H_5NO_2 & & C_6H_5N\diagup & C_6H_5N & C_6H_5NH & C_6H_5NH_2 \\ \text{Nitro-} & & \text{Azoxy-} & \text{Azo-} & \text{Hydrazo-} & \text{Amin.} \end{array}$$

Diesen komplizierten Verhältnissen trug Lipschitz in seinen ersten Veröffentlichungen durchaus Rechnung; die Feststellung, daß bei der

von ihm getroffenen Versuchsanordnung durch biologische Reduktion aus dem m-Dinitrobenzol im wesentlichen m-Nitrophenylhydroxylamin gebildet werde, und die nur vergleichende Anwendung der Methode waren durch eine Beweisführung qualitativen Charakters vollkommen gestützt. Sobald Lipschitz aber weiter ging und der Nitroreduktionsmethode die Exaktheit einer absolut quantitativen zuschrieb, genügte diese qualitative Beweisführung nicht mehr. Die Voraussetzung für das Recht aus der kolorimetrisch bestimmten Menge des gefärbten Reduktionsproduktes einen Rückschluß auf den zu deren Reduktion aktivierten Wasserstoff machen und das hieraus berechnete Sauerstoffäquivalent zur Aufstellung eines respiratorischen Quotienten benutzen zu dürfen, wäre, daß die Entstehung der fünf anderen Reduktionsprodukte unbedingt auszuschließen ist und allein das m-Nitrophenylhydroxylamin gebildet wird:

$$-NO_2 + 4\,H \rightarrow -NHOH + H_2O;$$

es müßte also der Nachweis erbracht werden, daß innerhalb der Breite der Versuchsbedingungen die anderen Reduktionsprodukte nicht entstehen können, vor allem ist quantitativ zu zeigen, daß von der zugesetzten Menge m-Dinitrobenzol nur soviel verbraucht ist als der gebildeten Nitrophenylhydroxylamninmenge entspricht. Diese Beweise sind nicht erbracht, sie wären auch wegen der teilweisen Unbeständigkeit und Zersetzlichkeit der per in Frage kommenden Reduktionsprodukte wohl nicht zu erbringen.

Einwände gegen die Nitroreduktionsmethode wurden 1923 von Watermann und Kalff erhoben, denen gegenüber Lipschitz in seiner Erwiderung seinen Standpunkt hinsichtlich der Exaktheit der Nitroreduktionsmethode vollkommen aufrecht erhielt. Experimentelle Feststellungen, die der Nitroreduktion als absolut-quantitative Methode jeden Boden entziehen, finden sich vor allem in einer Arbeit von Neuberg und Reinfurth (13), (Phytochemische Reduktionen XVII. Mitteilung, Partielle Reduktion von Dinitrokörpern), die sich mit der Nitroreduktionsmethode von Lipschitz nur flüchtig beschäftigt. In diesen Arbeiten findet sich die Feststellung, daß bei der biologischen Reduktion des m-Dinitrobenzols einige der obigen Zwischenprodukte tatsächlich entstehen. Und zwar haben Neuberg und Reinfurth bei der Reduktion des m-Dinitrobenzols durch Hefezellen neben dem m-Nitrophenylhydroxylamin das m-Nitranilin, das m-Dinitroazoxybenzol und intermediär das m-Nitrosonitrobenzol nachgewiesen, und zwar wird „das m-Nitranilin außerordentlich schnell gebildet und am Ende des Găraktes, wo erhebliche Mengen m-Nitranilin abgeschieden werden, ist auch unverändertes m-Dinitrobenzol noch reichlich vorhanden“. Daß es sich hier um praktisch anaerob verlaufende Umsetzungen handelt, ist ohne Belang, denn nach Lipschitz gilt der von ihm vertretene Chemismus der Nitroreduktion ebenso für aerobe Froschmuskelzellen wie für anaerobe Askariszellen und anaerobe Bakterien. Das m-Dinitroazoxybenzol ist bei diesen Versuchen in beträchtlicher Menge isoliert und einwandfrei charakterisiert worden. Waterman und Kalff (17) wiesen nach, daß sich eine Nitrophenylhydroxylaminlösung, die Lipschitz ja als Testlösung für die Ablesung verwendet, an Luft durch Oxydation sehr bald zu farblosem 3,3-Dinitroazoxybenzol umsetzt. Im übrigen halten sie das durch

biologische Nitroreduktion entstehende Produkt für „ein so unstabiles, daß es nicht angeht, durch Kolorimetrie auf eine mehr oder weniger stattgehabte Reduktion zu schließen"; ohne deshalb in eine eingehende experimentelle Nachprüfung einzutreten, die ihnen wegen der komplizierten chemischen Verhältnisse aussichtslos erschien, beschränkten sie sich auf die Hervorhebung gewisser Bedenken und den Nachweis, der leichten Zersetzlichkeit des Nitrophenylhydroxylamins.

Gegen die Wertung der Nitroreduktionsmethode als absolut-quantitative Ergebnisse liefernd, ist also einzuwenden: Als Reduktionsprodukt sind neben dem m-Nitrophenylhydroxylamin

$$NO_2C_6H_4NO_2 + 4\,H \rightarrow \underset{\text{gelb}}{NO_2C_6H_4NHOH} + H_2O$$

durch Isolierung und quantitative Bestimmung nachgewiesen:

1. Das m-Nitranilin, das schnell gebildet wird trotz reichlichen Vorhandenseins von m-Nitrobenzol:

$$NO_2C_6H_4NO_2 + 6\,H \rightarrow NO_2C_6H_4NH_2 + 2\,H_2O$$

schwach gefärbt
(Lipschitz)
stark gelb gefärbt
(Neuberg),

2. das Nitrosonitrobenzol

$$NO_2C_6H_4NO_2 + 2\,H \rightarrow NO_2C_6H_4NO + H_2O$$

ist zum mindesten intermediär vorhanden,

3. das farblose m-Dinitroazoxybenzol, das nach Neuberg und Reinfurth bei dem praktisch anaeroben Verlauf der Umsetzungen in der Atmosphäre von Gärungskohlensäure bei ihren Hefenversuchen durch Reaktion von Nitrophenylhydroxylamin mit Nitrosonitrobenzol entsteht:

$$NO_2C_6H_4NO + HOHNC_6H_4NO_2 \rightarrow H_2O + NO_2C_6H_4N\overset{\diagdown\;O\;\diagup}{\text{—}}NC_6H_4NO_2 \text{ farblos.}$$

Das m-Dinitroazoxybenzol entsteht anderseits auch bei Luftzutritt durch Oxydation von Nitrophenylhydroxylamin (Waterman und Kalff). Es entsteht also ein in seiner qualitativen und quantitativen Zusammensetzung unkontrollierbares Gemisch von verschieden stark gefärbten Reduktionsstufen, in welchem die Mengenverhältnisse der einzelnen Reduktionsprodukte je nach der Reaktionsgeschwindigkeit und anderen Faktoren wechseln, ein Gemisch, das also in den Röhrchen einer Versuchsreihe, die ja eben wechselnde Bedingungen aufweisen, verschieden ist. Diese Röhrchen werden verglichen mit einer m-Nitrophenylhydroxylaminlösung, die infolge Zersetzung beim Stehen wieder ein Gemisch von m-Nitrophenylhydroxylamin, m-Dinitroazoxybenzol und vielleicht noch andere Stufen in unbekanntem Verhältnis darstellt, also nicht einer reinen Nitrophenylhydroxylaminlösung ihrem Farbton nach gleichzusetzen ist, was eine weitere unberechenbare Fehlerquelle ergibt.

Demgegenüber steht Lipschitz (1) in seiner Erwiderung an Waterman und Kalff auf dem Standpunkt, er habe die Einwände, soweit sie zu

Recht bestehen, in seiner Begründung der Nitroreduktionsmethode angeführt und die entsprechenden Fehlerquellen durch die Versuchsanordnung ausgeschaltet. Diese Begründung umfaßt nach der chemischen Seite im wesentlichen: 1. den qualitativen Nachweis von m-Nitrophenylhydroxylamin auf Grund chemischer Reaktionen; „die Isolierung gelang wegen seiner relativ geringen Menge bei Gegenwart zahlreicher störender Substanzen aus der Muskulatur selber nicht.“

2. Bezüglich des 3,3-Dinitroazoxybenzols stellt Lipschitz fest, daß die Azoxyverbindung durch Oxydation aus dem m-Nitrophenylhydroxylamin bei reichlicher Versorgung mit Sauerstoff entstehe; bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung sei aber diese Bedingung der reichlichen Sauerstoffversorgung nicht gegeben.

3. Eine Bildung von m-Nitranilin wird nach Lipschitz durch Überschuß von Dinitrobenzol vermieden; „da sonst das Hydroxylamin weiter bis zum schwächer gefärbten Amin reduziert wird; z. T. findet das bereits bei der hohen Reduktionsgeschwindigkeit in Phosphatlösung statt“.

Eine Stellungnahme Lipschitzs zu den Einwänden, die sich aus den Feststellungen von Neuberg und Reinfurth ergeben, ist mir nicht bekannt. Die Schwächen der Lipschitzschen Beweisführung ergeben sich aus dieser Gegenüberstellung. m-Nitranilin ist nach Lipschitz selbst schon deutlich nachweisbar bei der um ca. 100% gesteigerten Reduktionsgeschwindigkeit in Phosphatlösung. Beim Nitroanthrachinon hat Lipschitz keine Bedenken, eine sogar quantitative Reduktion bis zum Endprodukt, dem Amin, anzunehmen. Übrigens befindet sich Lipschitz auch mit der Angabe, daß m-Nitranilin schwächer gefärbt sei als das m-Nitrophenylhydroxylamin im Widerspruch zu Neuberg und Reinfurth, die das m-Nitranilin als leuchtend gelben Körper bezeichnen; also besteht selbst hinsichtlich der einfachen Frage der Farbe der in Betracht kommenden Reduktionsprodukte Unklarheit. Das m-Dinitroazoxybenzol wird nicht nur bei Luftzutritt, sondern auch unter anaeroben Verhältnissen gebildet. Beansprucht Lipschitz für die Nitroreduktionsmethode den Charakter einer quantitativen und sogar absolut quantitativen, und er hält diesen Anspruch offenbar noch aufrecht, so genügt bei den schwerwiegenden experimentell gestützten Einwänden ein nur qualitativer Nachweis nicht; man müßte eine quantitative Analyse des Reduktionsproduktes fordern, die nachweist, wieviel unverändertes m-Dinitrobenzol noch vorhanden und was aus dem verschwundenen Anteil geworden ist, und zwar müßte entsprechend der Anwendung der Methode dieser quantitative Nachweis für die verschiedenen aeroben und anaeroben Zellen und Bakterien unter wechselnden Verhältnissen erbracht werden. Diese quantitative Beweisführung findet sich bei Lipschitz nicht. Er ist demnach auch außerstande, die Fehlerbreite bei der Errechnung des Dehydrierungswasserstoffes anzugeben. Bei der Aufstellung des Respiratorischen Quotienten für Dinitrobenzol als Wasserstoffakzeptor bestimmt Lipschitz demgemäß wohl die Fehlerbreite der von ihm verwendeten Methode zur Bestimmung der CO_2 mit 3%, aber nicht die Fehlerbreite für den aus der kolorimetrisch bestimmten m-Nitrophenylhydroxylaminmenge errechneten Sauerstoffwert. Diese Feststellung berührt nicht die theoretische Berechtigung zur Aufstellung

eines solchen Quotienten, sondern den dafür von Lipschitz angegebenen Wert von 0,1—0,15.

In biologischer Hinsicht vertritt Lipschitz eine „prinzielle Sonderstellung" der Nitroreduktion gegenüber allen anderen, insbesondere der Methylenblaureduktion, und zwar komme der Nitroreduktion die Eigenschaft zu, daß sie eng mit der Zellatmung verknüpft sei und durch alle Faktoren, die die Zellatmung beeinflußten, in gleichem Sinne beeinflußt werde. Diese Annahme einer Sonderstellung der Nitroreduktion begründet Lipschitz vor allem damit, daß die aromatische Nitrogruppe in meßbarem Umfang ausschließlich durch atmendes oder gärendes Material reduziert wird, daß die Nitroreduktion eine „vitale" Reaktion sei, was von der Entfärbung des Methylenblau nicht gelten könne, da z. B. das Cystin das Methylenblau zu entfärben vermöge. Nun kann man sich leicht überzeugen, daß warme Traubenzuckerlösung sowohl Dinitrobenzol als Nitroanthrachinon kräftig reduziert; diese Reaktion ist sogar die in der Chemie verwandte Methode zur Darstellung von Hydroxylaminoanthrachinon, indem Nitroanthrachinon eine halbe Stunde bei 45—50^0 mit einer wässerig alkoholischen Lösung von Traubenzucker (2—3%) und Natronlauge behandelt wird (Scholl und Eberle), wobei als Nebenprodukt die Azoxyverbindung entsteht. Hinsichtlich des Begriffes der vitalen Reaktion äußert sich Meyerhof (11): „Dieser durch Methylenblau hervorgerufene Oxydationsvorgang unterscheidet sich von dem vitalen gerade in demjenigen Moment, das nach Rubners grundlegender Entdeckung das eigentlich Wesentliche des Prozesses ist, in dem Energieumsatz". Und darin verhält sich die Nitroreduktion ebenfalls abweichend, wenn auch günstiger als die Methylenblaureduktion. Sie wäre also ebensowenig eine vitale Reaktion wie diese.

Als zweiten Punkt führt Lipschitz an, daß das Methylenblau Steigerung des Gaswechsels bedinge, also katalytische Fähigkeiten habe, während die Ergebnisse der Nitroreduktion in Übereinstimmung mit Meyerhofs und Warburgs Ergebnissen seien, die Nitrokörper also eine katalytische Wirkung nicht ausübten. Demgegenüber kommen Neuberg und Reinfurth bei ihren Arbeiten mit Hefe zu dem Schluß, daß die verschiedensten Mono- und Polynitrokörper, allgemein nahezu jede durch Hefe reduzierbare Substanz deutliche katalytische Fähigkeiten hinsichtlich der Gärung habe. Da dem m-Dinitrobenzol also eine gärungsbeschleunigende Wirkung zukommt, so wären die Ergebnisse von Lipschitz vielleicht so zu erklären, daß eine ebenfalls vorhandene atmungsbeschleunigende Wirkung des m-Dinitrobenzols durch die hemmende des m-Nitrophenylhydroxylamins kompensiert würde, das ja von Lipschitz als ursächliches Moment bei der Giftwirkung der Dinitroverbindung erkannt worden ist.

Auch hierin ist Waterman und Kalff zuzustimmen, wenn sie eine Methode zur Verfolgung des physiologischen Zellgeschehens für bedenklich halten, die mit pharmakologisch stark wirksamen Substanzen arbeitet.

Zusammenfassung.

1. Der Anspruch Lipschitz, daß die Nitroreduktionsmethode absolut quantitative Ergebnisse liefere, ist nicht aufrecht zu erhalten; einer ungenügenden Beweisführung von seiten Lipschitz stehen schwere chemische Einwände entgegen, die durch experimentelle Ergebnisse von Neuberg und Reinfurth, Waterman und Kalff belegt sind.

2. Eine „prinzipielle Sonderstellung“ in biologischer Hinsicht kann der Nitroreduktion kaum zuerkannt werden. Sie steht neben den anderen bioskopischen Reduktionsmethoden und hat ihre Vorzüge und ihre Nachteile.

3. Über ihren Wert als vergleichend quantitative Methode, deren Ergebnisse angenähert und nur vergleichsweise verwendbar sind, gegenüber der Methylenblaureduktionsmethode soll späterhin berichtet werden.

Literatur.

1. Bieling, R. Cbl. f. Bakt. 1923, I. Abt. Orig., Bd. 90, Heft 2.
2. Lipschitz, W. Ztschr. f. physiol. Chemie 1920, Bd. 109, S. 189.
3. Lipschitz u. Gottschalk, Pflügers Arch. f. Phys. 1921, Bd. 191, S. 1 und 33.
4. Lipschitz u. Hertwig, Pflüg. Arch. f. Phys. 1921, Bd. 191, S. 51.
5. Lipschitz, Pflüg. Arch. f. Phys. 1922, Bd. 196, S. 463.
6. Lipschitz, Pflüg. Arch. f. Phys. 1923, Bd. 198, S. 648.
7. Lipschitz, W. Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 138, S. 274.
8. Lipschitz u. Freund, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1923, Bd. 99, S. 226.
9. Lipschitz, Klin. Wochenschr. 1922, Bd. 1, S. 33.
10. Lipschitz, Cbl. f. Bakt. 1923, I. Abt., Orig.-Bd. 90, S. 570.
11. Meyerhof, Pflüg. Arch. f. Phys. 1913, Bd. 149, S. 250.
12. Neißer u. Wechsberg, Münch. med. Woch. 1900, S. 1261.
13. Neuberg u. Reinfurth, Biochem. Ztschr. 1923, Bd. 138, S. 561.
14. Scholl, Ber. d. D. Chem. Ges. Bd. 52, S. 565.
15. Scholl u. Eberle, Chem. Zentr. Bl. 1912, I, S. 662.
16. Thunberg, Skand. Archiv 1918, Bd. 35, S. 163.
17. Waterman u. Kalff, Biochem. Ztschr. 1923, Bd. 135, S. 174.
18. Wieland, H. Ber. d. D. Chem. Ges. 1913 und 1914; 1922, S. 3639.

Die Bevölkerungsbewegung Nordtirols 1898—1922 und ihre Beziehungen zu Höhenlage und Besonnung.

Von

Dr. Ehrentraut Lanner,

Assistentin am Institut.

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Innsbruck. Vorstand: Professor Dr. A. Lode.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 24. Februar 1925.)

Wenn Ficker in seiner Klimatographie von Tirol (1) die Schwierigkeiten hervorhebt, die sich bei der Behandlung gerade dieses Landes dem Klimatologen entgegenstellen, so gilt dasselbe nicht weniger für den Medizinalstatistiker. Schon die geographischen und orographischen Verhältnisse, die in ihren Grundzügen als bekannt vorausgesetzt werden müssen, lassen solche erwarten. Ein Land, das wegen seiner Bodenbeschaffenheit nur wenig dicht bevölkert sein kann und außerdem seinen Bewohnern so verschiedenartige Lebens- und Aufenthaltsbedingungen bietet, ist schwer einheitlich zu behandeln. Daher können auch die Zahlen, die von der Gesamtheit des Landes gewonnen werden, schwerlich ein Abbild seiner im einzelnen ganz bedeutend von einander abweichenden Eigenheiten geben. Und da eine weitgehende Differenzierung von Prinzing (2) als eine der Grundbedingungen der medizinisch-statistischen Forschung gefordert wird, erschien die Zerlegung der Verhältnisse und ihre gesonderte Bewertung und Ausdeutung gerade bei Tirol eine notwendige Ergänzung der bisher bekannten Ergebnisse über die Bevölkerungsbewegung daselbst.

Das im folgenden bearbeitete Gebiet umfaßt den größten Teil des heutigen Bundeslandes Tirol der österr. Republik, soweit es nach Ficker eine klimatische Einheit darstellt, und zwar die Bezirkshauptmannschaften Landeck, Imst, Innsbruck-Land, Schwaz und Kufstein. Die beiden restlichen Reutte und Kitzbühel sowie Osttirol wurden aus unten näher zu erörternden Gründen nicht miteinbezogen.

Die übersichtliche Charakteristik des Gebietes entnehmen wir Ficker:

„Das Nordtirol (diese Bezeichnung stammt aus der Zeit, da das „Tirol“ benannte Kronland noch eine politische Einheit war und aus Nord- und Südtirol bestand), das eigentlich nur aus dem Inntal und dessen Seitentälern besteht,

weicht klimatisch nicht unerheblich von den meisten andern nordalpinen Gebieten ab. Man bezeichnet als Nordtirol den zwischen den Zentralalpen und nördlichen Kalkalpen liegenden Teil Tirols, der vom Inn in seinem Laufe von der Schweizer bis zur bayerischen Grenze durchströmt wird. Sieht man von dem Oberlaufe des bald auf bayerisches Gebiet übertretenden Lech ab (Bezirkshauptmannschaft Reutte), so wird Nordtirol nur durch das Inntal und dessen beiderseitige Seitentäler gebildet. Die wichtigsten und bekanntesten dieser Seitentäler ziehen alle vom Kamm der firnumgürteten Zentralalpen zum Inn nieder: Ziller-, Wipp-, Ötz-, Pitz- und Kaunsertal. Losgelöst aus diesem einheitlichen Systeme sind das bereits erwähnte Lechtal, das ganz in dem Nordabfall der nördlichen Kalkalpen eingebettet liegt, und ein kleines Gebiet in der Nordostecke Nordtirols östlich vom Inn, das Großachental (Bezirkshauptmannschaft Kitzbühel), das durch die Senke von Hochfilzen mit dem bereits zu Salzburg gehörigen Gebiet von Zell a. See in Verbindung steht.

Zur flüchtigen Orientierung sei bemerkt, daß der Anbau von Weizen und Roggen als Winterfrucht bis in eine Höhe von ca. 1000 m möglich ist. Die Kultur von Sommergetreide schließt bei ca. 1250 m ab. In dem klimatisch am meisten begünstigten Abschnitte des Inntales kommt jedoch auch Mais zur Reife. Ebenso bildet das Inntal ein ausgedehntes Obstgebiet. Wald und Grasland bedecken den größten Teil Nordtirols, abgesehen von den tiefsten Talregionen und den höchsten unwirtlichen Bergregionen. Viehzucht und Ausnützung der Holzbestände, die zumeist aus Fichten und Lärchen bestehen, bilden daher den Haupterwerb der Bewohner Nordtirols. Klimatisch ist Nordtirol eine der Provinzen des mitteleuropäischen Klimagebietes, das infolge der eigentümlichen Lage des Inntales zwischen Zentral- und nördlichen Kalkalpen wesentlich modifiziert erscheint."

Aus diesen Ausführungen F i c k e r s erscheint der Ausfall der beiden obgenannten Bezike Reutte und Kitzbühel hinreichend gerechtfertigt. War doch das Bestreben maßgebend, eine Gebietseinheit in ihren verschiedenen Lokalverhältnissen zu studieren. Aus demselben Grunde mußte auch die Bearbeitung des politisch zu Tirol gehörigen Bezirkes Lienz unterbleiben, eines Landesteiles, der, wie F i c k e r betont, „viel mehr im klimatischen Zusammenhang mit Kärnten, dem Drautale, steht". Da es sich außerdem um die Ausdeutung der Verhältnisse auf dem Lande handelt, wurde auch die Stadt Innsbruck von der Berechnung ausgeschlossen, zumal ihre durch die städtischen Verhältnisse, Universität, großes Krankenhaus u. a. m. bedingte stärkere Schwankung der Zahlen keinen Analogieschluß mit den ausschließlich ländlichen Bezirken gestatten würde.

Als solche dürfen letztere wohl bezeichnet werden, wenn man die Einwohnerzahlen der im folgenden bearbeiteten 209 Gemeinden überblickt.

Tabelle I.

Einwohnerzahl	unter 100	100—500	500—1000	1000—5000	5000—10 000	Summe der Orte
Zahl der Orte	3	74	75	47	4	203[1])
in %	1,5	36,5	37	23	2	100

Es zeigen also nur 25% aller Orte eine Einwohnerzahl von über 1000. Keiner erreicht 10,000. Um daher dem Fehler der zu kleinen Zahl zu entgehen, mußten statt der Beobachtungen der einzelnen Jahre die Mittelwerte größerer Zeiträume zum Ausgangspunkt genommen werden, und zwar der Jahrgänge 1898—1922 inkl., also 25 Jahre. In diesen Zeitraum fallen drei Volkszählungen in je 10jährigem Abstand, die nächst vorher-

1) Bei sechs Gemeinden sind die Einwohnerzahlen in anderen Gemeinden einbezogen.

gehende und nachfolgende (1923) kam durch die Mittelwerte ebenfalls mit in Rechnung. Die jährlichen Veränderungen der Einwohnerzahlen waren recht geringfügige. In den von der Heeresstraße fernab gelegenen Gebieten ist ein kleines Sinken der Einwohnerzahl zu bemerken, das durch ein Steigen derselben in den Orten an der Durchzugslinie des Landes kompensiert wird. Doch sind die Unterschiede zu klein, um auf die Endresultate merkbaren Einfluß auszuüben. Ebenso gering dürfte der Ausfall von Gestorbenen bzw. Geborenen durch das Weglassen der Stadt Innsbruck sein, da im besprochenen Gebiet sehr wenig Neigung besteht, im städtischen Spital zu gebären bzw. die erkrankten Angehörigen dort sterben zu lasssn. Sowohl Schwangere wie Totkranke werden, wenn irgend möglich, im Hause auf dem Lande behalten, teils aus Pietät, teils im Hinblick auf die oft recht erheblichen Transportschwierigkeiten.

Wie erwähnt, ist die Bevölkerung größtenteils mit Landwirtschaft beschäftigt. Der Anteil Industrietätiger ist klein. Diesbezügliche Angaben für 1922 fanden sich in der Berufsstatistik von Müller (3).

Tabelle II.

	Von der Bevölkerung waren in Betrieben beschäftigt					
	unter 2%	2—10%	10—20%	20—30%	30—40%	40—50%
von 203 Orten in	121	54	14	8	3	3 Orten
das sind in %	59,5	26,5	7	4	1,5	1,5

Eigens bemerkt muß werden, daß sämtliche Lehrlinge, Gesellen usw., welche bei Handwerkern und ähnlichen beschäftigt sind, in diese Zahl miteingerechnet wurden, die Zahl der wirklich industrietätigen Bevölkerung im engeren Sinne also viel kleiner ist. Nur drei Orte haben Bergbau in bedeutenderem Ausmaß, zwei davon beschäftigen 23 bzw. 27% ihrer Bewohner damit, der dritte 12,5%. Unter 10% in Betrieben Tätiger weisen 86% aller Orte auf.

Diesen im ganzen einheitlichen Verhältnissen in bezug auf Einwohnerverteilung und berufliche Gliederung stehen große Unterschiede hinsichtlich der Lage der Orte gegenüber. Die erste Schwierigkeit, die sich dem Klimatologen wie dem Medizinalstatistiker entgegenstellt, ist das Vorkommen großer Höhendifferenzen, die einer einheitlichen Beurteilung hindernd im Wege stehen und zu Vergleichen herausfordern. Menschen, die auf der Talsohle von 500 m Höhe leben, stehen auch gesundheitlich unter anderen Bedingungen wie jene auf 1500—1900 m. Eine genaue Höhenbestimmung der Ortschaften ist ohnehin schwer, da viele, besonders die taleinwärts gelegenen, aus mehreren, manchmal der horizontalen und vertikalen Entfernung nach weit auseinander liegenden Siedlungen, hier Fraktionen genannt, bestehen und besonders die ganz verstreut gelegenen und sehr zahlreichen Einödhöfe meist weit höher stehen als die Gemeinde, welche ihre Matriken führt. Es wurde in solchen Fällen die Mittelzahl aus den verschiedenen Höhen angeführt. Gerade bei den höchsten Bergorten zwischen 1500 und 1600 m reichen die dazu gehörigen Siedlungen bis zu 1900 m empor, z. B. Gurgl 1900 m, Vent 1880 m, die Gemeinde Spiß reicht bis 1717 m, Pfunds bis 1800 m, Pitztal bis 1733 m.

Die Verteilung der Gemeinden auf die verschiedenen mittleren Höhenlagen zeigt folgende

Tabelle III.

Höhenlage	— 500 m	— 600 m	— 700 m	— 800 m	— 900 m	— 1000 m	— 1100 m
Zahl der Orte	4	47	29	15	30	27	19
in %	1,9	23	13,9	7,2	14,3	12,9	8,6

Höhenlage	— 1200 m	— 1300 m	— 1400 m	— 1500 m	üb. 1500 m	Summe
Zahl der Orte	8	10	9	4	7	209
in %	3,8	4,8	4,3	1,9	3,4	100

Es liegen somit 56 Ortschaften, das sind rund 27% aller über 1000 m hoch, also über der obersten Grenze des Wintergetreides, in einer Temperatur bei welcher das Tagesmittel 15° C nicht überschreitet; 20 davon oder 9,6% liegen über 1300 m, wo nach Ficker jeden Monat Schneefall möglich ist. Nach Fritz Kerner (zit. nach Ficker) wird die dauernde Schneedecke bei 1200 m um 2½ Monate, bei 1500 m um 4 Monate im Jahre länger angetroffen, als auf 600 m.

Ähnlich große Differenzen zeigt die Lage der Orte hinsichtlich der Besonnung, die schon jedem flüchtigen Beobachter, der die engen Bergtäler durchwandert, auffallen müssen. Unter Besonnung ist hier und im folgenden jene Zeitspanne verstanden, während welcher die Sonne, abgesehen von der Bewölkung, über dem scheinbaren Horizont sichtbar sein kann. Durch die Kontur der Berge und das steile Ansteigen der Höhenzüge erfährt der scheinbare Horizont oft eine derartige Einschränkung, daß er über die Sonnenbahn emporragt und — um den Volksausdruck zu gebrauchen — die Sonne zu gewissen Zeiten des Jahres überhaupt nicht aufgeht. Solche Orte finden sich zwar nur vereinzelt, größer ist jedoch die Zahl jener, bei welchen die Sonnenscheindauer um ein beträchtliches abgekürzt wird.

Die Ermittelung derselben war keine einfache Aufgabe, denn sie ist für fast jede Ortschaft eine andere und es bestanden bisher keine Erhebungen oder Aufzeichnungen darüber. Es mußte die Zeit des Aufganges und Unterganges der Sonne wenigstens für einige wichtige Tage des Jahres (kürzester, längster Tag, Tag- und Nachtgleiche) in Erfahrung gebracht, daraus die Sonnenscheinzeit berechnet und in Beziehung zur größtmöglichen Besonnung desselben Tages auf ebenem Felde, wo der scheinbare mit dem astronomischen Horizont zusammenfällt, gesetzt werden. Ausgedrückt wurde sie in Prozent der größtmöglichen. Es hätte also ein Ort mit 25% Winterbesonnung nur ¼ der in der Ebene zu beobachtenden, also statt 8 Stunden nur zwei Stunden Sonne am 21. Dezember. Eine besondere Unterteilung dieser Zeit in Mittags- bzw. Morgen- oder Abendbesonnung erwies sich als unnötig, da derartige Horizontformen, die eine ausschließliche Morgen- oder Abendbesonnung zuließen, nicht gefunden wurden, sondern die Halbierungslinie des sichtbaren Sonnenbogens nicht bedeutend von der Mittagslinie abwich.

Der Ermittelung dieser Zahlen diente ein von Dr. Alois Lanner (4) konstruierter Sonnenstandmesser, der es durch zwei verschiebbare Scheiben-

lagersysteme und parallaktische Einstellung ermöglicht, einerseits die auf Zenith und astronomischen Horizont, anderseits auf den Polarstern und Himmelsäquator bezogenen sphärischen Koordinaten und für jeden beliebigen Tag des Jahres die Sonnenzeit bzw. für den betreffenden Ort die Dauer der vollständigen Schattenzeit abzulesen, unabhängig vom augenblicklichen Sonnenstand oder von der Bewölkung — sofern nur die Kontur des scheinbaren Horizontes sichtbar bleibt. Wo durch weite Entfernungen die eigene Beobachtung an Ort und Stelle nicht möglich war, wurden durch die Schulleitungen die Zeiten für die aufgehende und untergehende Sonne an den wichtigen Tagen erhoben und hiedurch angenäherte Werte erhalten. Mit Ausnahme einiger Orte, wo durch den Wechsel der Schulleiter keine Beobachtungen bekannt waren, erhielten wir wertvolle Angaben, für welche der Dank an die Einsender auch hier Platz finden möge. Im ganzen wurden die Werte von 120 Orten ermittelt. Eine Vereinfachung der Berechnung ergab die Erwägung, daß hauptsächlich die Einschränkung der Winterbesonnung praktisch auf die gesundheitlichen und dadurch auch auf die Sterblichkeitsverhältnisse Einfluß nehmen könnte, da sie ein Rauherwerden des Klimas zur Folge hat, während eine Verkleinerung des sommerlichen Sonnenbogens nur geringe klimatische Veränderungen des ohnehin kühlen Sommers nach sich ziehen kann. Die Sommerhitze kommt als Faktor zur Erhöhung der Sterblichkeit in diesem Lande nicht in Betracht. Daher sind im folgenden immer nur die Winterwerte gemeint, wenn von der Besonnung die Rede ist.

Die Orte verteilen sich auf die in Prozenten der größtmöglichen Winterbesonnung ausgedrückten Werte für die Sonnenscheindauer wie folgt:

Tabelle IV.

Wintersonnendauer	unter 25 %	25—50 %	50—75 %	75—100 %	Summe
Zahl der Orte	15	18	58	29	120
in %	12,5	15	48,3	24,2	100

Es haben 27,5% aller Orte weniger als die Hälfte der größtmöglichen Winterbesonnung, gemessen am Wert des kürzesten Tages, in 7 Orten geht die Sonne zeitweise gar nicht auf, bei je einem davon durch 77, bzw. 31 und 29 Tage hindurch.

Ob und wie diese verschiedenen Faktoren auf die Bevölkerungsbewegung Einfluß nehmen, sollen die nachstehenden Tabellen zeigen. Das Beobachtungsmaterial wurde den „Amtsärztlichen Vormerkungen über die sanitätsstatistischen Nachweisungen", die für jeden Bezirk vom betreffenden Bezirksarzt ausgefüllt werden, entnommen. Die Zahlen werden vierteljährig, jedoch leider nicht nach dem Geschlechte getrennt, aufgezeichnet. Es kamen 25 Jahrgänge zur Bearbeitung mit Ausnahme weniger Fälle, wo durch den Krieg die Berichte einzelner Jahre in Verlust geraten waren. Für die Zuverlässigkeit des Materiales bürgen die ausstellenden beamteten Ärzte, da nur eine verschwindend geringe Zahl von Todesfällen nicht ärztlich beglaubigt ist.

I. Die Geburtsziffer.

Prinzing (2) bezeichnet als das gewöhnliche Maß der Geburtenhäufigkeit die Geburtsziffer, d. h. das Verhältnis der Zahl der Geborenen auf 1000 Einwohner. Bei den hier errechneten Zahlen ist zu beachten, daß dabei sämtliche Geborenen mit Einschluß der Totgeborenen gezählt wurden. Die Zahl der letzteren wird in den Ausweisen als Unterabteilung der ersteren geführt. Sowohl Prinzing als auch Westergaard (5) betonen die geringe Neigung in Österreich und anderen vorwiegend katholischen Ländern, totgeborene Kinder als solche anzuführen. In der Tat verhält es sich nach persönlicher Erkundigung auch hier so, daß Kinder, welche die sog. Frauen- oder Nottaufe auch in aussichtslosen Fällen erhalten, als lebend geboren und kurz nach der Geburt verstorben notiert werden. Daher finden wir sie in der Zahl der verstorbenen Säuglinge wieder. Es sind also die Werte für Totgeburten etwas zu nieder, für die Säuglingssterblichkeit zu hoch.

Die mittlere Geburtsziffer des letzten Vierteljahrhunderts schwankt in den Gemeinden Nordtirols zwischen 9,8 und 39,3‰. Die Verteilung der Orte auf die verschiedenen Werte zeigt folgende

Tabelle V.

Geburtsziffer	unter 10‰	15—20‰	20—25‰	25—30‰	30—35‰	35—40‰	Summe
Zahl der Orte	1	19	61	90	26	3	200[1])
in %	0,5	9,5	30,5	45	13	1,5	100

Fast die Hälfte aller Orte zeigt eine Geburtsziffer zwischen 25 und 30‰. Jene von 9,8‰ muß auf die kleine Einwohnerzahl des Ortes zurückgeführt werden, welcher Umstand wohl auch die Ursache der niedrigen Geburtsziffer bei 9 Orten in der nächst höheren Kolonne sein dürfte. Außer diesen birgt diese Gruppe eine kleine Stadt mit Spital, Irrenanstalt und 17% im Bergbau beschäftigter Industriebevölkerung, ferner einen Ort mit einer Taubstummen- und Unheilbarenanstalt und einen mit einem großen Frauenkloster nebst Schule, welche Institutionen einen größeren von der Fortpflanzung ausgeschalteten Prozentsatz der Bevölkerung darstellen. Verhältnismäßig groß ist die Zahl der Orte mit einer Geburtsziffer von 20 bis 25‰, welche 30% aller ausmacht. Kißkalt (6) gibt für preußische Landbezirke in den Jahren 1896 bis 1914 die Zahl 36,9 an. Freilich sind darin die Kriegsjahre nicht einbezogen, die in Tirol durch Einrücken der Männer von 15—70 Jahren in den Standschützenformationen den allergrößten Geburtenausfall bedingten. So hohe Ziffern weisen hier nur drei Orte auf, wovon einer zu den industriereichsten gehört, da er 48% seiner Bewohner damit beschäftigt. Von der zweithöchsten Kolonne sind die Orte größtenteils fernab gelegene Bergdörfer mit zerstreuten Siedlungen, in deren Einzelhöfen meist eine größere Kinderzahl anzutreffen ist.

Um das Ergebnis dieser Untersuchungen richtig bewerten zu können, wäre ein Vergleich, der nach Prinzing die Seele der Statistik ist, mit anderen Ländern notwendig, zu welchen uns jedoch für das bearbeitete

1) Drei Orte, welche eine Einwohnerzahl unter 100 aufweisen, wurden zur Vermeidung des Fehlers der kleinen Zahl von der Berechnung ausgeschlossen.

Vierteljahrhundert die Zahlen nicht zur Verfügung standen. Wir haben nur die Verhältnisse einiger Bundesländer Österreichs zu vergleichen (17). Daraus erhellt, daß die Geburtsziffer in Tirol im Kriege wohl aus oben angeführten Gründen weit stärker sank als in den geographisch und etnographisch ähnlichen Nachbarländern Salzburg und Kärnten und sich bis zum Jahre 1921 von allen Bundesländern am langsamsten erholte. Auch abgesehen von diesen Ausnahmeverhältnissen muß die für Landbezirke nicht sehr hohe Geburtenziffer auffallen. Die Ursachen hievon ausfindig zu machen, würde wohl mehr eine sozialpolitische als eine ärztliche Forschung erheischen. Armut an ertragnisreichem sowie überhaupt bewohnbarem Boden, spätes Heiratsalter und das in Tirol bestehende Höfegesetz, welches die Unteilbarkeit der sog. „geschlossenen Höfe" fordert, sind auch für den Laien auf diesem Gebiete einleuchtende Gründe. Das kleine bebaubare Gebiet der Talsohlen und sonnigen Hänge gibt eben nur einer gewissen Zahl von meist erbangesessenen Familien Lebensmöglichkeit. Die jüngeren Kinder einer zahlreichen Familie müssen sich zum Junggesellentum des Gesindes — sei es beim ältesten des Hauses — sei es anderswo verdingt — entschließen oder abwandern.

Der Vollständigkeit halber sei noch die Verteilung der Orte auf die verschiedenen Totgeburtziffern gebracht, über deren Verläßlichkeit bereits berichtet wurde.

Tabelle VI.

	Auf 100 Geburten fielen Totgeburten										
	0	bis 1	1—2	2—3	3—4	4—5	5—6	6—7	7—8	über 8	Summe
Zahl der Orte	19	32	62	51	26	3	3	2	1	1	200
in %		16	31	25,5	13	1,5	1,5	1	0,5	0,5	100

In nahezu 10% aller Orte ist in 25 Jahren keine Totgeburt verzeichnet, fast 60% zeigen unter 2% Totgeborene, 25,5% haben 2—3%. Die wenigen Gemeinden mit hohen Ziffern gehören zu jenen mit kleiner Einwohnerzahl, deren Resultate nicht so verläßlich sind.

II. Die Sterblichkeit.

Von jenen Sterbeziffern, auf welche die eingangs erörterten Faktoren Einfluß nehmen könnten und die durch ihre Zusammenstellung brauchbare Vergleiche erwarten ließen, wurden folgende herausgegriffen:

1. die allgemeine oder Gesamtsterblichkeit berechnet auf 1000 Einwohner,
2. die Säuglingssterblichkeit (0—Einjährige) berechnet auf 100 Geborene,
3. die Kindersterblichkeit (1—5 Jährige) auf 1000 Einwohner,
4. die Alterssterblichkeit (über 70 Jährige) auf 1000 Einwohner,
5. die Tuberkulosensterblichkeit auf 1000 Einwohner,
6. die Sterblichkeit an Pneunomie auf 1000 Einwohner.

Die Berechnung auf 1000 Einwohner wird dadurch gerechtfertigt, daß im verwerteten Material bei Nr. 5 und 6 die Erkrankungsziffern nicht ermittelbar, bei Nr. 3 und 4 die Unterabteilung in Altersklassen bei den

Volkszählungen nicht erhältlich war und ohnehin durch die Kleinheit der Zahlen keine Verwendung hätte finden können, außerdem es ja nicht auf absolute Werte, sondern auf Vergleichszahlen ankam.

Teilte man die verschiedenen Höhenlagen in Gruppen mit je 100 m Unterschied und rechnete hiefür die mittleren Sterbeziffern aus, so mußte sich das etwaige Vorhandensein eines Zusammenhanges von Sterblichkeit und Höhenlage zeigen. Ein noch deutlicheres Bild ergab die schließliche Zusammenfassung in zwei große Gruppen über 1000 m und unter 1000 m, die das Verhältnis der ersteren zur letzteren in Prozenten der letzteren auszudrücken gestattete und einen Überblick im großen zuließ. Ähnlich ließen sich die verschiedenen Besonnungszeiten in Gruppen teilen, die miteinander verglichen werden konnten. Es wurden drei Gruppen gebildet, und zwar 1. mit einer Besonnungszeit unter 25% der größtmöglichen, 2. von 25 bis 50% und 3. von 50 bis 100%. Eine Kumulation der beiden Faktoren (Höhe und Besonnung) ist durch die gleichmäßige Verteilung der schattigen wie der sonnigen Orte auf die verschiedenen Höhenlagen ausgeschaltet. Die Werte zeigt folgende:

Tabelle VII.

Höhenstufe	A. Höhenlage. Mittlere Sterbeziffer.					
	Gesamt-sterblichk.	Säuglings-sterblichk.	Kinder-sterblichk.	Alters-sterblichk.	Tbc.-Sterblichk.	Pneumo-niesterbl.
a) 470—600 m	22,4	19,1	1,25	5,05	3,25	2,10
b) 600—700 m	19,2	20,4	1,30	4,39	2,29	1,64
c) 700—800 m	21,0	15,8	1,18	5,56	3,35	1,65
d) 800—900 m	20,4	18,8	1,39	5,68	1,93	1,78
e) 900—1000 m	19,1	17,4	1,14	4,50	1,75	1,46
f) 1000—1200 m	18,7	16,1	1,16	5,50	1,73	1,76
g) über 1200 m	19,1	16,1	0,97	5,50	0,84	3,01
h) unter 1000 m	20,8	19,0	1,26	4,92	2,65	1,82
i) über 1000 m	18,9	16,1	1,07	5,50	1,31	2,35
i) in % von h)	87%	86%	84,7%	112%	50,7%	129%
Winterbesonnung	B. Besonnung.					
a) 50—100%	21,9	23,6	1,27	4,97	2,86	1,93
b) 25—50%	20,5	17,7	1,37	5,37	1,84	2,25
c) unter 25%	19,4	16,4	1,39	4,14	1,99	1,56
d) Mittel v. a+b	21,8	20,0	1,28	5,01	2,74	1,96
c) in % von d)	88,9%	82%	108%	82,6%	72,6%	79,4%

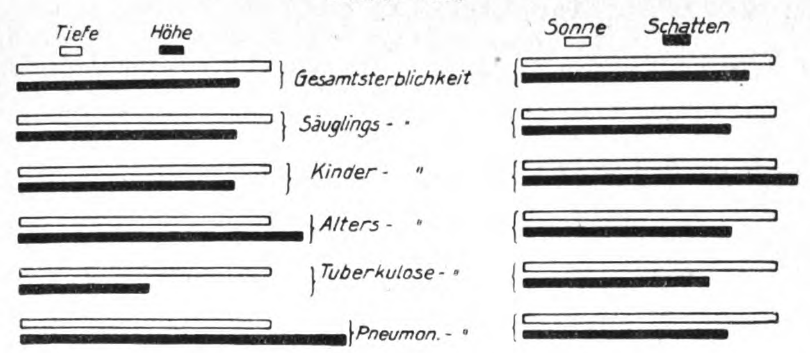
Höhenstufe	A. Höhenlage. Jahreszeitliche Verteilung in %								Mittlere Dichte der Bevölkerung auf 1 qkm
	Gesamtsterblichkeit				Säuglingssterblichkeit				
	W	F	S	H	W	F	S	H	
a) 470—600 m	28	25	23	24	27	23	27	23	272
b) 600—700 m	28	25	23	24	26	24	28	22	57
c) 700—800 m	29	25	22	24	27	24	25	24	35
d) 800—900 m	29	24	22	25	28	22	24	26	51

Tabelle VII. (Fortsetzung.)

Höhenstufe	A. Höhenlage. Jahreszeitliche Verteilung in % Gesamtsterblichkeit W	F	S	H	Säuglingssterblichkeit W	F	S	H	Mittlere Dichte der Bevölkerung auf 1 qkm
e) 900—1000 m	30	24	22	24	31	22	24	23	94
f) 1000—1200 m	29	23	23	25	31	22	27	20	29
g) über 1200 m	29	23	22	26	26	22	26	26	11
h) unter 1000 m	28	25	22	25	27	23	26	24	100
i) über 1000 m	29	23	23	25	28	22	26	24	20
i) in % von h)									
Winterbesonnung	B. Besonnung.								
a) 50—100%	27	24	23	26	27	23	27	23	89
b) 25—50%	27	24	23	26	27	24	28	20	44
c) unter 25%	30	23	22	25	30	20	27	23	46
d) Mittel v. a+b	27	24	23	26	27	20	27	23	65
c) in % von d)									

Eine graphische Darstellung des Verhältnisses der mittleren Sterbeziffern von Tiefe gegen Höhe bzw. Sonne gegen Schatten veranschaulicht die folgende

Tabelle VIII.



Hiebei wurde die mittlere Sterbeziffer in der Tiefe, d. h. unter 1000 m, sowie jene in der Sonne, d. h. bei einer Winterbesonnung von über 25% der größtmöglichen, gleich 100 gesetzt und zu jener der Höhe (über 1000 m) bzw. im Schatten (mit weniger als 25% Winterbesonnung) in Proportion gebracht. Schwieriger ist die Deutung der verschiedenen Sterbeziffern.

1. Die allgemeine oder Gesamtsterblichkeit.

Wie Tabelle VII A zeigt, sinken iher Mittelwerte für die einzelnen Höhenlagen mit steigender Höhe, wenn auch nicht ganz regelmäßig, so doch deutlich ab. Die Werte über 20% finden sich nur unter 900 m, während über

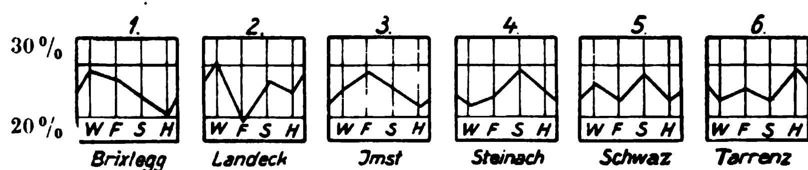
900 m die niedrigsten Zahlen auftreten, so daß schließlich die mittlere Sterblichkeit der Tiefe sich zu jener der Höhe verhält wie 100:87. Ein analoges Resultat erhielt man bei der Berechnung der Sterblichkeit für jeden einzelnen Ort. Die Ortschaften mit hoher Sterblichkeit lagen zumeist in der Tiefe. Die Einzelwerte, die manchmal wegen der Kleinheit der Zahlen ein unregelmäßiges Bild gaben, hier anzuführen, wäre zu verwirrend und muß der besseren Übersicht halber unterbleiben.

Ähnliches zeigte die Tabelle der verschieden besonnten Gebiete (VII B). Während jedoch die Schattenorte (mit unter 25% der größtmöglichen Winterbesonnung) sich scheinbar hauptsächlich auf die hohen Sterbeziffern verteilten, war die mittlere Sterblichkeit der Schattengegenden doch niedriger, als jene der besonnten, stieg sogar mit dem Steigen der Besonnungszeit fast linear an. Die mittlere Sterblichkeit betrug im Schatten nur 88,9% jener der Sonnengegend. Auf einen Erklärungsversuch kommen wir unten zurück.

Auch die jahreszeitliche Verteilung der Gesamtsterblichkeit erscheint von diesen beiden Faktoren Höhen- und Sonnenlage beeinflußt. Vor einer Besprechung dieses Einflusses seien einige Vorbemerkungen über die jahreszeitliche Verteilung in unserem Beobachtungsgebiet im allgemeinen vorangestellt. Zwecks besserer Übersicht wurden die untersuchten Orte in Gruppen zusammengefaßt, die sich bei einer graphischen Darstellung zwanglos ergaben. Trug man nämlich in einem Koordinatensystem die Jahreszeiten auf der Abszisse und deren Prozentanteil an Sterbefällen auf der Ordinate ein, so zeigte sich ein Vorherrschen von 6 Kurventypen mit folgenden charakteristischen Merkmalen:

1. absolutes Wintermaximum (eingipflig),
2. Wintermaximum mit kleiner Sommerzacke (zweigipflig),
3. Frühlingsmaximum,
4. absolutes Sommermaximum (eingipflig),
5. Sommermaximum mir kleiner Winterzacke (zweigipflig),
6. Herbstmaximum (s. Tabelle IX).

Tabelle IX.



Jede der vier Jahreszeiten umfaßt drei Kalendermonate: W = Winter, 1. I. — 1. IV., F = Frühling 1. IV.—1. VII., S = Sommer 1. VII.—1. X., H = Herbst 1. X.—1. I. Faßte man alle Orte mit gleichem Kurventypus zusammen, so verteilten sie sich auf die verschiedenen Typen so, wie aus Tabelle X unter „Maximum" ersichtlich ist. In der zweiten Zeile sind sie nach den Minimalwerten gruppiert, die dritte Zeile gibt die Häufigkeit abnorm hoher Ziffern, die auf ein bestimmtes Vierteljahr konzentriert sind, an. Sämtliche Zahlen sind in Prozenten angegeben, besagen somit, wie

viele von 100 Ortschaften eine bestimmte Kurve hatten, oder, was auf dasselbe hinausläuft, wie oft von 100 Fällen eine Jahreszeit ein Maximum bzw. Minimum usw. aufwies.

Tabelle X.

		1 Winter eingipflig	2 Winter zweigipflig	3 Frühling	4 Sommer eingipflig	5 Sommer zweigipflig	6 Herbst
		%	%	%	%	%	%
Gesamtsterblichkeit	Maximum	54	13	10	3	3	17
	Minimum	4		22	54		20
	abnorm hohe Ziffer	3		—	—		1,5
Säuglingssterblichkeit	Maximum	31	11	16	10	15	17
	Minimum	12		32,6	22,8		32,6
	abnorm hohe Ziffer	17		8	8,5		9

Bei der Gesamtsterblichkeit, die hier vorerst zur Besprechung gelangt, sehen wir das bedeutende Vorherrschen des Wintermaximums in zusammen 67% aller Fälle, während Herbst mit 17%, Frühling mit 10% und Sommer mit nur 6% weit zurückstehen. Umgekehrt ist das Minimum im Winter am seltensten (4%), im Herbst (20%) und Frühling (22%) öfter und am häufigsten im Sommer (54%) anzutreffen. Abnorm hohe Konzentration der Sterblichkeit findet sich nur in 3% im Winter und in 1.5% im Herbst.

Bei den Mittelwerten der Höhen- und Besonnungslagen (Tabelle VII) finden wir überhaupt kein Vorherrschen der Sommersterblichkeit. Mit Zunehmen der Höhe sowohl wie des Schattens nimmt sie eher ab, ebenso die Frühlingssterblichkeit, bei gleichzeitigem Anstieg der Wintersterblichkeit. Die Herbststerblichkeit steigt mit der Höhe, sinkt jedoch im Schatten.

Nach Westergaard (5) hat das erste Vierteljahr in allen Ländern eine hohe Sterblichkeit aufzuweisen, jedoch auch im Dezember und April fand er erhöhte Zahlen. Die Verteilung auf die restlichen Jahreszeiten schwankt sehr nach geographischer Lage und klimatischen Verhältnissen, wobei in Italien im April bis Juni, im Frankreich im Juni bis August und weiter gegen Norden noch später, z. B. in Schweden im August bis Oktober ein Minimum auftritt. Es würden unsere Resultate denen Frankreichs ähneln, auch wir fanden in den Sommermonaten die niedrigste Sterblichkeit. Prinzing (2) fand für die gemäßigten Breiten eine Winter- und eine Sommerakme und die geringste Sterblichkeit im Oktober oder November. Auch ihm fiel in Österreich das nahezu vollständige Fehlen eines Sommermaximums auf. Nach unseren Aufstellungen erscheint es wahrscheinlich, daß die Gesamtziffer, welche einen Mittelwert aus den verschiedenartigsten Teilen des Reiches darstellt, durch die niedrigen Sommerzahlen aus den Alpenländern im obigen Sinne beeinflußt wird. Die Ergebnisse aus diesen fast ausschließlich ländlichen Bezirken würden auch seine Vermutung bestätigen, daß auf dem Lande die Witterungsunbilden, denen die Bevölkerung hier mehr ausgesetzt ist, einen bestimmenden Einfluß auf die jahreszeitliche Verteilung der Sterblichkeit ausüben können. Denn bei Betrachtung der einzelnen Orte sehen wir ein mächtiges Über-

wiegen des Sommerminimums (Tabelle X), ein weit geringeres Frühlings- und Herbst- und ein verschwindend kleines Winterminimum, das über 1200 m überhaupt verschwindet. Eine starke Konzentration der Sterblichkeit auf eine Jahreszeit, so daß deren Werte abnorm hervortreten, findet sich nur über 900 m, und zwar, wie erwähnt, im Winter und im Herbst.

2. Die Säuglingssterblichkeit.

Die Sterbeziffern der einzelenn Orte bewegen sich im allgemeinen zwischen 10 und 20%. Doch findet sich auch eine Anzahl erheblicherer Werte, die hauptsächlich in der Tiefe gelegenen Gemeinden zukommen, so daß ein Zusammenhang mit der Höhe vorhanden zu sein scheint. Tatsächlich sinken auch die Mittelwerte der verschiedenen Höhenlagen (Tabelle VII), so daß das schließliche Verhältnis der Mittelzahlen von Tiefe zu Höhe 100:86 beträgt. Ähnliches Verhalten, also ebenso ein Sinken, finden wir bei Abnahme der Besonnung. Sonnen- verhält sich zu Schattensterblichkeit wie 100:82. Dieser Abfall dürfte auch den bedeutendsten Einfluß auf die Verminderung der Gesamtsterblichkeit im Schatten, die an sich paradox erscheint, haben.

Interessant sind weiters die Untersuchungsergebnisse über die jahreszeitliche Verteilung der Säuglingssterblichkeit. Tabelle X zeigt in nahezu einem Drittel (31%) der Fälle ein absolutes Wintermaximum, 11% haben ein Wintermaximum mit kleiner Sommerzacke, zusammen 42% aller. Eine weit geringere Zahl (17%) umfaßt die nächst folgende Gruppe, deren Maximum im Herbst liegt; noch wenigere zeigen es im Frühling (16%) und im Sommer mit kleinerem Wintergipfel (15%). An letzter Stelle stehen jene mit absolutem Sommermaximum (10,5%). Die Minima finden sich am häufigsten d. i. in je 32,6% im Frühling und Herbst, dann im Sommer in 22,8%, am seltensten im Winter in 12% aller Orte; abnorm hohe Ziffern sind im Winter doppelt so häufig als in den übrigen Jahreszeiten. Auch die Mittelwerte der Höhen- und Besonnungslagen (Tabelle VII) haben mit einer einzigen Ausnahme bei 700 m Höhe ein Wintermaximum oder zumindest gleiche Werte im Winter und Sommer. Mit der Höhe und dem Schatten steigt auch die Wintersterblichkeit der Säuglinge, in der letzten Höhenstufe über 1200 m ist die Sterblichkeit gleichmäßig auf Winter, Herbst und Sommer verteilt, während der Frühling zurückbleibt. Die Frühlingssterblichkeit sinkt mit Steigen von Höhe und Schatten.

Der Glaube an ein absolutes Sommermaximum der Säuglingssterblichkeit ist in der Literatur durch Untersuchungen der neuesten Zeit schon ins Wanken geraten. Moll und Mayrhofer (7) zeigten, daß bei 25 österreichischen Städten im Vergleich mit ihrer ländlichen Umgebung in beiden Fällen ein relativ geringes Vorherrschen der höchsten Säuglingssterblichkeitsziffern in den Sommermonaten zu finden ist und die nächst niedrigere Zahl in den Winter fällt. Dann folgt das Frühlingsquartal. Am wenigsten sei an den hervorragenden Zahlen das Herbstquartal beteiligt, welches auch die meisten niedrigsten Sterblichkeitsziffern auf sich vereinigte. An der Anzahl der niedrigsten Mortalitätsziffern gemessen, er-

schien ihnen das Sommerquartal am wenigsten niedrigste Sterblichkeit aufzuweisen. Das Winterquartal erscheint nach ihren Untersuchungen auf dem Lande in bezug auf die niedrigste Sterbeziffer bedeutend schlechter als in der Stadt.

Welches Quartal an den Sterblichkeitsziffern gemessen, in unserem Beobachtungsgebiet für die Säuglinge das gesündeste ist, läßt sich wohl unschwer entscheiden. Der Frühling zeigt sowohl in den einzelnen Orten, als auch in den Mittelwerten, besonders in der Höhe und im Schatten, am meisten Minima, am wenigsten abnorm hohe, und steht bei den Maximalziffern der Jahreszeiten an letzter Stelle. Anderseits muß der Winter in unserem Lande als die für die Säuglinge gefährlichste Jahreszeit bezeichnet werden, da er in jeder Hinsicht, sowohl was Mittelwerte als auch Maximal- und abnorm hohe Werte anlangt, den übrigen Jahreszeiten weit vorangeht, bei den Minimalwerten vor den andern bedeutend zurücksteht.

Ein solches Vorherrschen der Wintersäuglingssterblichkeit zwingt nach den Ursachen derselben zu forschen. Freilich fehlen, wie auch Moll und Mayrhofer bedauern, noch vielfach Detailarbeiten und lokal gefärbte Berichte, die einen Analogieschluß zuließen. Peiper (8) konstatierte in Deutschland kein oder nur ein geringes Wintermaximum, während er bei Prinzing, Saltet und Falkenburg ein deutliches auf dem platten Land in Holland erwähnt fand. Er fragt nach den Gründen des Wintermaximums, unter denen Prinzing die monatlichen Temperaturschwankungen, Rosenfeld (9) die Sonnenscheindauer, relative Feuchtigkeit, Windrichtung und Luftdruck nicht gelten läßt. Peiper glaubt auch an die Zufälligkeit der von Fürst gefundenen Zusammenhänge zwischen Säuglingssterblichkeit und Bodentemperatur. Auch durch Ritschels (10) Untersuchungen über den Einfluß der Außentemperatur auf die Wohnluft kommt er zum Ergebnis, daß Temperatur und relative Feuchtigkeit dem Säugling nicht schadet. Den eigentlichen Grund sieht er in den Erkrankungen der Atmungsorgane im März bis April und der Lebensschwäche im Januar.

Weitere Ursachen erblickt Fürst (11) in der Kleidung und Rosenfeld im raschen Wechsel von Kälte und Wärme und der Ansteckung durch infizierte Erwachsene. Guggenheim (12) betont ein Zunehmen des Wintergipfels gerade in den letzten Jahren in Berlin, nach seiner Ansicht durch die Kohlennot. Er fand bei Ruhemann 1898 keinen Glauben an die Wirkung der ungünstigen Witterung allein, sondern nur in Verbindung mit einer Infektion. Guggenheim selbst neigt auch dazu, von den beiden zusammenwirkenden Faktoren, Kälte und Infektion, die letztere in den Vordergrund zu rücken. Er faßt seine Anschauung dahin zusammen, daß mannigfache Umstände die Wintermonate für höhere Säuglingssterblichkeit prädestinieren, die Ursachen aber komplexer Natur seien, und zwar: Kälte, Infektion und Zustand der Kinder. Es erscheint dies auch nach den eingehenden Tierversuchen Lodes (18), nach welchen Abkühlungen die Infektionen begünstigen, verständlich. Die nähere Ursache sei die Pneumonie. Auch Hatziwassiliu (13) fand, daß die Pneumonie mit ausgesprochen selektorischer Wirkung unter den Säuglingen ihre Opfer fordere. Inwiefern bei unseren Beobachtungen eine Kongruenz

zwischen Säuglings- und Pneumoniesterblichkeit besteht, wird bei Punkt 6 zu erörtern sein.

Nach unseren Untersuchungen scheinen Höhe und Schatten im allgemeinen günstig auf die Säuglinge einzuwirken, indem beide Faktoren ihre Sterblichkeit herabsetzen, anderseits sie auf die kälteste Jahreszeit konzentrieren. Der Einfluß klimatischer Faktoren dürfte hiebei wohl schwerlich zu leugnen sein. Die Frage nach diesem Zusammenhang ist schon vielfach erörtert. Meyer (14) sagt: „Es braucht kaum betont zu werden, wie sehr die Reaktion auf Erkrankungen der Luftwege der Säuglinge durch klimatische Faktoren beeinflußt wird". Schloßmann (15) fand in den letzten 3 Jahren ein weniger starkes Vorspringen des Sommergipfels in Düsseldorf und in den Landkreisen sogar im Sommer die niedrigste Säuglingssterblichkeit und eine Winterspitze, welche er mit der stärkeren Gefährdung der Säuglinge in der kalten Jahreszeit durch Influenza-Epidemien, Kohlenmangel und Fehlen des Schutzes gegen zu starke Wärmeabgabe erklärt. In einer früheren Arbeit (16) betont er bereits die hohe Abhängigkeit des Lebensschicksals der Säuglinge von klimatischen Einflüssen. Rosenfeld (9) nennt zwei Gruppen von Säuglingskrankheiten, die mit der Witterung im Zusammenhang stehen: Brechdurchfall im Sommer und Entzündung der Atmungsorgane mit einem Gipfel im ersten, selten im zweiten, manchmal erst im fünften, meist im dritten und vierten Jahresmonat. Er fand im Herbst ein Steigen der Todesfälle an Erkrankungen der Atmungsorgane mit gleichzeitigem Sinken der Temperatur, im Frühjahr mit einem Steigen derselben und sieht als eigentliche klimatische Ursache die Schwankung der Temperatur an, und zwar sei nicht nur eine kurze Veränderung, sondern der Witterungscharakter maßgebend. Freilich läßt er sie Schlußfrage offen, ob nur ein zeitlicher oder ein kausaler Zusammenhang bestehe.

3. Die Kindersterblichkeit.

Die Mittelwerte der Höhenlagen (Tabelle VII) sinken mit zunehmender Höhe, so daß das Verhältnis Tiefe zu Höhe = 100:84,7 wurde. Dies Resultat war unerwartet, nachdem scheinbar die Werte für die einzelnen Orte in der Höhe größer waren; doch fanden sich hier daneben auch einige ziemlich niedrige, welche die Mittelwerte herabdrückten. Anders verhielt es sich in den verschiedenen Besonnungslagen. Mit steigendem Schatten stieg auch die mittlere Sterbeziffer, das Verhältnis Sonne zu Schatten war 100:108. Diese Verschlechterung muß wohl auf die größere Gefährdung des Kleinkindes durch äußere Einflüsse gegenüber dem Säugling zurückgeführt werden, wobei aber vielleicht der Faktor Klima dem der Infektion voranzustellen ist, da letzterer Kleinkind und Säugling im gleichen Maße treffen kann, während ersterer auf das Kind und seine Erkrankungen hinsichtlich ihres Verlaufes und Ausganges schon durch dessen größere Beweglichkeit und geringere Beaufsichtigung stärker wirken kann, als auf den im Zimmer nnd Bettchen gefesselten Säugling.

4. Die Alterssterblichkeit.

Bei ihrer Beurteilung ist ein anderer Maßstab anzulegen, als bei den übrigen Sterbeziffern. Eine hohe Alterssterblichkeit in einem Orte bedeutet nicht eine Verkürzung, sondern im Gegenteil eine Verlängerung der Lebensdauer, ein hoher Prozentsatz von über 70-Jährigen in der Zahl der Einwohner bzw. der Verstorbenen ist also ein günstiges Zeichen. Ihre Mittelwerte nehmen mit steigender Höhe zu, so daß sich Tiefe zu Höhe verhielt wie 100:112. In den einzelnen Orten schwankt ihre Ziffer zwischen 4 und 6%. Nicht günstig scheint die Schattenlage auf das Alter zu wirken, d. h. es erreichen weniger Menschen ein Alter von 70 Jahren in unbesonnten Gegenden als in besonnten. Die Alterssterblichkeit sinkt daher mit Steigen des Schattens. Sonnen- verhält sich zu Schattensterblichkeit wie 100:82,6. Es finden sich zwar mehr Orte mit hoher über dem Mittel gelegener Sterblichkeit im Schatten, doch auch solche mit sehr niederer, so daß die Extreme sich aufheben, was eben in obigen Mittelwerten zutage tritt. Die Gründe für das Verhalten dieser Sterbeziffer sind ebenso wie für die voranstehende Kindersterblichkeit schwer zu eruieren. Die Todesfälle an den verschiedenen Krankheiten stehen nicht nach Altersklassen verzeichnet. Grobe Umrisse der Zusammenhänge lassen vielleicht die Verhältnisse bei den folgenden Sterbeziffern zu.

5. Die Tuberkulosesterblichkeit.

Die Mittelwerte der Höhenlagen (Tabelle VII) nehmen mit zunehmender Höhe nahezu regelmäßig ab, so daß ein Verhältnis Tiefe zu Höhe = 100:50,7 resultiert. Auch in den Schattengegenden ist kein Ansteigen, sondern ein Abfallen derselben zu finden. Sonnen- zu Schattensterblichkeit verhalten sich wie 100:72,6. Ermittelt man die Ziffern der einzelnen Orte, so zeigen nahezu die Hälfte aller eine Tuberkulosesterblichkeit von 1‰, mehr als ¼ hat 2‰, $^1/_7$ weniger als 1‰. Doch finden sich in manchen Orten durch besondere Verhältnisse (z. B. Zams: großes Nonnenkloster) sehr hohe Ziffern wie 12‰ in einem anderen 8‰ (Mils: Siechenanstalt). Diese sind mit einer einzigen Ausnahme in der Tiefe gelegen.

6. Die Sterblichkeit an Pneumonie.

Überwiegend ist in den einzelnen Orten eine Sterblichkeit von 1‰, welche 54,5 von 100 aller untersuchten Orte umfaßt. In je über $^1/_5$ treffen wir weniger als 1‰ und 2‰, doch finden sich auch Zahlen bis zu 5‰. Die Mittelwerte steigen besonders über 1200 m beträchtlich, so daß Tiefe zu Höhe = 100:129 stehen. Daraus ergibt sich keinerlei Parallelismus mit der Säuglings- oder Kinder-, wohl aber ein sichtlicher mit der Alterssterblichkeit, der wohl nur ein zufälliger sein könnte, spräche nicht die praktische ärztliche Erfahrung für einen kausalen Zusammenhang, da einerseits sonst organgesunde alte Leute häufig an Pneumonie sterben, anderseits diese Diagnose leicht gestellt wird, wenn, wie es bei der weiten Entfernung zum Arzte verständlich ist, die Beobachtungen am Krankenbette sehr lückenhaft sind oder fehlen. Ganz analog sinkt die Pneumonie-

sterblichkeit auch gleich der Alterssterblichkeit im Schatten. Das Verhältnis ist Sonne: Schatten wie 100:79,4.

Ein Umstand, der vielleicht auf die Sterbeziffern, namentlich der Tuberkulose, Einfluß nehmen könnte, ist die Dichte der Bevölkerung. Ihre Feststellung ist nicht einfach, da ein Teil der zu einer Gemeinde gehörigen Wohnhäuser meist dicht gedrängt um Kirche und Schulhaus stehen, die übrigen weit zerstreut über die Hänge und Höhen und dazwischen ausgedehnte unbewohnte Waldungen und Weideflächen liegen. Die in der Tabelle VII angegebenen Zahlen können daher nur ein beiläufiges Bild der Wohndichte geben. So wird z. B. die an sich geringe Bewohnung der Höhenlage von 900 bis 1000 m durch einen Fabriksort, der in seinem Bezirk kein Wald- oder Wiesenland umfaßt, sehr stark in die Höhe gedrückt, anderseits erscheint bei 600 m eine Stadt mit weiter unbewohnter Umgebung als wenig dicht bevölkert, obwohl sie der Bauweise nach sich wenig vom erstgenannten Orte unterscheidet. Jedenfalls ist mit zunehmender Höhe ein stetes Absinken der Wohndichte zu erwarten und auch tatsächlich vorhanden, das Verhältnis Tiefe zu Höhe = 100: 20, während der Unterschied zwischen Sonnen- und Schattenlage nicht groß — ja bei der Berechnung der Fehlerquellen — zu vernachlässigen ist. Immerhin ließe sich ein Parallelismus zwischen Abnahme der Bevölkerungsdichte und jener der Tuberkulose-, aber auch der Säuglings-, Kinder- und Gesamtsterblichkeit konstruieren.

Zusammenfassung.

Die mittlere Geburtenziffer auf 1000 Einwohner beträgt für 1898 bis 1922 inkl. 25.

Die Höhenlage (unter und über 1000 m) zeigt folgendes Verhalten der Sterbeziffern:

1. Die Gesamtsterblichkeit sinkt um 13%, die Säuglingssterblichkeit um 14%, die Kindersterblichkeit um 15,3%,
2. die Tuberkulosesterblichkeit sinkt nahezu auf die Hälfte mit steigender Höhe;
3. die Alterssterblichkeit steigt um 12%, die Pneumoniesterblichkeit um 29% mit steigender Höhe;
4. in der Höhe vermehrt sich das Wintermaximum sowohl für die Gesamt- wie für die Säuglingssterblichkeit.

Die verminderte Sonnendauer im Winter geht einher mit Sinken sämtlicher mittlerer Sterbeziffern mit Ausnahme der Kindersterblichkeit, welche steigt. Das Wintermaximum steigt im Schatten bei Gesamt- und Säuglingssterblichkeit.

Die sinkende Bevölkerungsdichte geht parallel mit steigender Höhenlage und deren Folgen.

Das Sommermaximum der Säuglingssterblichkeit fehlt in Nordtirol nahezu vollständig, das Minimum liegt am häufigsten im Frühling das Maximum im Winter.

Literaturverzeichnis.

1. Ficker, Klimatographie von Tirol.
2. Prinzing, Medizinische Statistik, Jena, Fischer. 1906.
3. Müller, Tiroler Berufs-Statistik 1922.
4. Lanner, Unterrichtsblätter für Mathematik u. Naturwissenschaften, Jahrgang XXV, 1919, Nr. 7/8, S. 79. — Kartographische Zeitschrift, Wien, Jahrgang VIII, Heft 7/8.
5. Westergaard, Mortalität und Morbidität, Jena, Fischer. 1901.
6. Kiskalt, Einführung in die Medizinalstatistik, Leipzig, Thieme. 1919,
7. Moll und Mayrhofer, Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. V. S. 122.
8. Peiper, Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. IX, S. 381.
9. Rosenfeld, Das österr. Sanitätswesen 1911, S. 295.
10. Rietschel, Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. I, S. 546.
11. Zitiert nach (8).
12. Guggenheim, Klinische Wochenschrift, Bd. II, S. 2290.
13. Hatzivassiliu, Wiener med. Wochenschrift 1920, S. 48.
14. Meyer, Klinische Wochenschrift 1922, S. 737.
15. Schloßmann, Deutsche med. Wochenschrift 1920, S. 1104.
16. Schloßmann, Zeitschrift für Hygiene, Bd. 83, S. 177.
17. Die Bewegung der Bevölkerung 1914 bis 1921, Bundesamt für Stat. 1923.
18. Lode, Archiv für Hygiene 1897.

Studien zur Kenntnis der Eigenschaften von Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Gemischen.

I. Die Beziehung zwischen der Neutralisation in vivo (Lo) und der Neutralisation in vitro (Lf) bei Diphtheriegiften.

Von

Privatdozent Dr. **Hans Schmidt** und Dr. **Wilhelm Scholz.**

(Aus dem Institut für experimentelle Therapie „Emil v. Behring", Marburg a. d. Lahn (Direktor: Prof Dr. H. Dold.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 16. März 1925.)

Das zuerst von v. Behring empfohlene und von ihm ausgearbeitete Verfahren der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie mit Toxin-Antitoxin-Gemischen (T.A.-Präparate der Behring-Werke) hat in den letzten Jahren besonders durch amerikanische Arbeiten eine stetig wachsende Anwendung erfahren[1]. Das Verfahren besitzt jedoch noch einige Unsicherheiten, die nicht in der Technik der Immunisierung liegen, denn diese ist einfach genug, sondern in der schwierigen Einstellung der Toxin-Antitoxin-Gemische.

Es ist lange bekannt, daß Toxin und Antitoxin nicht Größen sind, die man einfach additiv zusammenfügen kann, um damit eine rechnerisch bestimmte Mischung zu erhalten. Der Grund dafür liegt in der verwickelten Natur des Diphtheriegiftes, das kein einheitlicher Giftstoff ist, sondern nach Ehrlich eine Mischung biologisch verschiedener Stoffe (Toxine, Toxoide und Toxone[2]). Solche qualitativ verschiedenen Stoffe sind in einer und derselben Di-Kultur-Bouillon, die als Giftträger dient, vorhanden; ihr quantitatives Verhältnis untereinander erleidet im Laufe der Zeit Änderungen, die bei jedem Gifte verschieden sind. Wird nun einem Diphtheriegift noch Antitoxin in Form von Heilserum zugesetzt, so kommt es wegen der verschiedenen Affinitäten der einzelnen Giftbestandteile zum Antitoxin zu Verschiebungen in dem Toxin-Antitoxingefüge, in die man zurzeit noch keinen vollen Einblick hat.

---

1) Lit. siehe Dold, Zentralbl. f. Bakt. Referate 1924. 76. Nr. 23/24.

2) Über unsere Studien zur Frage der Konstitution des Di-Giftes werden wir in einer späteren Mitteilung berichten.

In Anbetracht der Tatsache, daß die Kenntnis der in einem T.A.-Gemisch auftretenden Bindungsreaktionen für die Einstellung und die Prüfung eines T.A.-Präparates von großer Wichtigkeit ist, haben wir eine Reihe von Untersuchungen über die Bindung von Toxin und Antitoxin und über die Eigenschaften der T.A.-Gemische angestellt.

Die für die aktive Schutzimpfung gegen Diphtherie benutzten T.A.-Gemische sind entweder überneutralisiert (mit einem Überschuß an Antitoxin) oder unterneutralisiert (mit einem mehr oder weniger großen Gehalt an freiem Gift) oder die Gemische sind völlig neutral.

Wir wollen im folgenden zunächst nur die Bindungsverhältnisse untersuchen, die in einem völlig neutralen T.A.-Gemisch vorliegen. Wir gewinnen bereits einen Einblick in diese, wenn wir die Verfahren analysieren, mit denen man die Neutralität von T.A.-Gemischen prüfen kann, oder — was das gleiche ist — mit denen man diejenige Menge eines Di-Giftes feststellen kann, die durch eine Antitoxineinheit (1 AE) neutralisiert wird.

Ehrlich bezeichnete mit dem Lo-Wert eines Di-Giftes diejenige Menge des Giftes in Kubikzentimeter, die mit 1 AE gemischt für ein Meerschweinchen bei subkutaner Einverleibung soweit unschädlich ist, daß höchstens eine eben noch erkennbare Reaktion an der Einspritzungsstelle bei der Tötung des Tieres am zweiten Tage nach der Einspritzung zu erkennen ist. Ehrlich hat also den Lo-Wert eines Giftes so gewählt, daß eine, wenn auch minimale, Reaktion eintreten muß. Bliebe diese aus, dann wäre keine Möglichkeit vorhanden, zu erkennen, ob das Gift gerade neutralisiert oder schon überneutralisiert ist. Bis vor einigen Jahren war diese Art der Bestimmung eines neutralen T.A.-Gemisches die einzige Möglichkeit. Lo bezeichnet demnach die Neutralisation in vivo gemessen[1]).

Nun kennt man seit einigen Jahren ein anderes Verfahren, um ein Gift genau zu neutralisieren. Dieses Verfahren bedient sich der Ausflockung von Toxin und Antitoxin im Reagenzglase. Da dieser Flockungsvorgang für alle Untersuchungen an T.A.-Gemischen nicht nur theoretisches, sondern auch großes praktisches Interesse hat, und wir daher bei unseren T.A.-Studien sehr oft auf die Flockung zurückkommen werden, sei hier etwas näher auf dieses Untersuchungsverfahren eingegangen.

Nachdem zuerst Calmette und Massol[2]) das Auftreten einer Flockung beim Mischen von Schlangengift mit Heilserum festgestellt hatten, fanden Nicolle, Césari und Débains[3]), sowie unabhängig W. Georgi[4]) eine Methode, um auch zwischen Di.-Toxin und Anti-Toxin das Auftreten einer Flockung nachzuweisen. Aber diese Verfahren waren entweder zu kompliziert (Diffusion der Komponenten in Gelatine) oder nicht genügend empfindlich, wie bei Georgi, der mit zu geringen Giftmengen arbeitete und die sehr spärliche Flockung durch

1) Statt die Mischung (Lo + 1 AE) subkutan zu geben, kann man auch intrakutan prüfen, doch bleibt auch dann das Maßgebende eine eben noch erkennbare Reaktion.

2) Annal. de l'Institut Pasteur 1909, **33**, 155.

3) C. rend. de l'Acad. d. sciences 1919, **169**, 1433; Annal. de l'Institut Pasteur 1920. 4) **34**, 596, 709.

Medizin. Klin. 1920, Nr. 16, 1053.

Lipoidcholesterinsole zu verstärken suchte, um in der Praxis als Methode zum Auswerten der Heilsera dienen zu können. Diese praktische Bedeutung erlangte das Flockungsverfahren erst durch die Arbeiten von Ramon.[1]) Ramon setzte zu je 20 ccm Toxin fallende Mengen von Antitoxin und fand bei zeitlicher Beobachtung der Mischung im Wasserbade bei etwa 40°, daß in einem bestimmten Röhrchen zuerst Flockung auftrat, und daß sich bei weiterem Stehenlassen eine Flockungszone zu beiden Seiten des zuerst und maximal flockenden Röhrchen in abnehmender Flockenmenge erstreckte. Das zuerst flockende Röhrchen ist, wie eingehende Untersuchungen von Ramon zeigten, dasjenige, in dem Toxin und Antitoxin genau neutralisiert sind. Dies konnte von S. Schmidt[2]), Renaux[3]), Glenny und Okell[4]) u. a. bestätigt werden. Später haben Ramon[5]) und die meisten Untersucher, so auch Kraus, Löwenstein und Baecher[6]) statt 20 ccm Toxin weniger genommen, nachdem W. Scholz[7]) gezeigt hatte, daß auch 2 bis 5 ccm genügen, um deutlich erkennbare Flockung zu erzeugen. Bei aller Deutlichkeit des Flockungsvorganges ist doch eine genaue Beobachtung mit auffallendem Licht gegen dunklen Hintergrund nötig, um die spärlichen Flocken wahrzunehmen. Glenny und Okell fanden das Trockengewicht der Flocken aus 100 ccm Gift mit 25 ccm Heilserum nur 0,0135 g. Die Technik des Flockungsverfahrens zur Auswertung von Gift und Serum ist eingehend beschrieben in einer Arbeit von H. Schmidt.[8])

Während Glenny und Okell für diejenige Toxinmenge in ccm die mit 1 AE optimale Flockung gab, die Bezeichnung Lf einführten, zog Ramon[9]) vor, die Flockungsfähigkeit eines Giftes durch diejenige Menge von Antitoxineinheiten auszudrücken, die 1 ccm Gift zur optimalen Flockung benötigt.

Da jedoch das Antitoxin stabiler ist als das Gift, weswegen ja auch der Wertbemessung von Gift und Serum das Standardantitoxin von Ehrlich zugrunde gelegt wurde, haben wir die Bezeichnung von Glenny und Okell als die geeignetere angenommen, um die Beziehungen zu den anderen Giftwerten, Lo und L+, erkennen zu lassen. Übrigens ist das von Ramon vorgeschlagene Maß der reziproke Wert von Lf. Auf die einzelnen Faktoren, die die Flockung beeinflussen, werden wir in einer späteren Mitteilung näher eingehen.

Lf bezeichnet also die Giftmenge in ccm, die mit 1 AE eine optimale Flockung gibt, und da dies nur bei Neutralisation des Gemisches eintritt, ist Lf der Neutralisationswert eines Giftes, in vitro gemessen.

---

1) C. rend. Soc. Biol. 1922, **86**, 661, 711, 813, 1923: **88**, 167; **89**, 2.
C. rend. de l'Acad. d. sciences 1923, **167**. 267. Annal. de l'Inst. Pasteur. 1923, **37**, 1001.
2) C. rend. soc. Biol. 1923, **88**, 105.
3) C. rend. soc. biol. 1923, **89**. 92.
4) Journ. of Path. and Bact. 1924, **27**, 187.
5) Annal. de l'Inst. Pasteur 1924, **38**, 1.
6) Wien. Klin. Woch. 1924, Nr. 23.
7) Zentralbl. f. Bakt. 1923, **91**, 72.
8) Zeitschrift für Kinderheilkunde 1925. **39**, 214.
9) Annal. de l'Inst. Pasteur 1925, **39**, 1.

Sind nun Lo und Lf verschiedene Werte eines Giftes? Worin beruht der Unterschied und welche Beziehung haben diese Werte zu einander?

In ihren sehr eingehenden Studien über das Diphtheriegift kamen Ehrlich und seine Mitarbeiter (bes. Morgenroth) dazu, in dem Di-Gift drei von einander verschiedene Giftbestandteile anzunehmen, Toxin, Toxoid und Toxon[1]). Auf die feineren Unterschiede, die Ehrlich innerhalb dieser Giftgruppen noch annimmt, ist hier nicht nötig näher einzugehen.

Das Wesentliche ist die experimentell einwandfrei gestützte Annahme Ehrlichs, daß Toxin und Toxoid zwar Antitoxin gleich gut binden, Toxoid aber im Gegensatz zu Toxin nicht giftig ist, während Toxon zwar auch Antitoxin bindet, diese Bindung aber eine lockere und seine Giftwirkung insofern andersartig ist, als die bei der Diphtherie auftretenden Spätlähmungen hauptsächlich durch Toxone hervorgerufen werden.

Was wird nun mit dem Lo-Wert eines Giftes ausgesagt? Zunächst ist zu beachten, daß für seine Feststellung im Tierversuch nur die geringe eben noch wahrnehmbare Reaktion maßgebend ist, die das Gemisch Lo + 1 AE beim Meerschweinchen am zweiten Tage bewirkt hat. Diese Reaktion kann nur dem Toxin zugeschrieben werden, denn das Toxoid macht keine solche Reaktion, und eine Toxonwirkung wird überhaupt nicht berücksichtigt, da man das Tier schon am zweiten Tage tötet.

Wir möchten an dieser Stelle bemerken, daß uns dem Ehrlichschen Begriff des Lo-Wertes eines Giftes eine Unklarheit anzuhaften scheint. Für Ehrlich ist der theoretische Lo-Wert diejenige Giftmenge, die bezüglich aller ihrer Komponenten (Toxine, Toxoide und Toxone) durch 1 AE völlig neutralisiert ist. Dieser Wert würde mit dem experimentell feststellbaren Lf-Wert übereinstimmen müssen. Aber nach der üblichen Methode beim Tier bestimmt, weicht er, wie wir weiter unten sehen, bei vielen Giften erheblich vom Lf-Wert ab. Wenn wir die geringe Reaktion, die beim Tier eben noch bemerkbar sein soll, auf Toxineinfluß zurückzuführen versuchen, dann entsteht die Schwierigkeit, das Vorhandensein dieser Spur freien Toxins zu erklären, wo doch das nach Ehrlich viel weniger stark antitoxinbindende Toxon ganz abgesättigt sein soll; und wenn wir annehmen, daß diese Reaktion, die Ehrlich selbst nicht auf Toxonwirkung zurückzuführen geneigt ist, durch eine Spur freien Toxons bedingt ist, dann wäre zu erwarten, daß der Lo-Wert dem Lf-Wert sehr nahe liegt, was aber durchaus nicht der Fall zu sein braucht. Wir nehmen an, daß im Lo-Wert, wie ihn das Tierexperiment ergibt, eine Spur freien Toxins enthalten ist, gerade genügend, um die eben noch erkennbare Reaktion zu machen, und daß andererseits ein großer Teil der Toxone ungesättigt geblieben ist. Wir werden später ausführlicher auf diese scheinbaren Widersprüche eingehen.

Der Lo-Wert sagt daher nur etwas über das Toxin aus und stellt diejenige Menge Toxin dar, welche zu jener Toxinmenge, die ein Meerschwein auch ohne Antitoxin reaktionslos vertragen kann, hinzugefügt werden muß, um mit 1 AE gemischt die oben beschriebene geringfügige Reaktion zu bewirken. In diesem Gemisch (Di-Giftbouillon + 1 AE) sind natürlich auch mit Antitoxin beladene Toxoide und Toxone vorhanden. Da diese Toxoide und Toxone für die Reaktion nicht in Betracht kommen,

1) Auch wir halten an dieser Auffassung fest, nehmen aber fließende Übergänge zwischen Toxon, Toxin und Toxoid an. Wir werden in einer späteren Mitteilung auf die Konstitution des Di-Giftes und auf die verschiedenen darüber bestehenden Theorien näher eingehen.

vielmehr gewissermaßen nur Ballaststoffe sind, ist der Lo-Wert zahlenmäßig um so größer, je mehr von diesen Ballaststoffen in dem Bouillongift vorhanden sind. Denn es ist klar, daß, je mehr das Gift, d. h. die giftige Di-Bouillon, toxon- und toxoidhaltig ist, man um so mehr ccm Giftbouillon nehmen muß, damit in 1 Lo-Dose die zur Reaktion eben noch nötige Toxinmenge vorhanden ist. Der Lo-Wert ist daher von der Konstitution des jeweilig untersuchten Giftes abhängig.

Vergleichen wir damit den Lf-Wert des Giftes. Der Lf-Wert stellt diejenige Menge Gift dar, die 1 AE zur völligen Bindung benötigt. Er ist demnach die Summe der in diesem Giftquantum befindlichen Toxine, Toxoide und Toxone. Mit anderen Worten: In der Mischung Lf + 1 AE sind sämtliche Giftkomponenten vollständig und gerade ausreichend abgesättigt. Es kommt zu einer Flockung, wobei die Flocken alles Toxin, Toxoid und Toxon, das in der betreffenden Giftmenge vorhanden war, an 1 AE gebunden enthalten. Die Folgerung daraus, daß nämlich die nach optimaler, dem Lf-Wert entsprechender, Flockung von den Flocken durch scharfes Zentrifugieren befreite Flüssigkeit weder Antitoxin, noch Toxin, noch Toxoid, noch Toxon enthalten darf, konnten wir durch viele darauf gerichtete Versuche bestätigen. Es ließen sich keine Antikörper im Intrakutanversuch nach Römer mehr nachweisen, auch hatte die überstehende Flüssigkeit weder Toxin- noch Toxonwirkung, und da sie keine immunisierende Fähigkeit aufwies, läßt sich auch annehmen, daß in ihr kein Toxoid mehr enthalten war. Der Lf-Wert ist demnach als der wahre Neutralisationswert eines Giftes aufzufassen, der einzige Wert, bei dem alle Giftkomponenten restlos neutralisiert sind.

Bestände das Gift nur aus Toxin, enthielte es also weder Toxoid noch Toxon, dann müßte der Lf-Wert genau praktisch gleich dem Lo-Wert sein. In Wirklichkeit ist das wohl niemals der Fall, wohl aber kann dieser Fall bei frischen Giften sehr angenähert eintreten; es kann sogar zur praktischen Gleichheit der beiden Werte kommen, wobei man aber berücksichtigen muß, daß der Bestimmung des Lo-Wertes stets eine gewisse durch das individuelle Verhalten des Meerschweinchens bedingte Unsicherheit anhaftet. Sind jedoch Toxone und Toxoide vorhanden, dann muß notwendigerweise Lo zahlenmäßig größer sein als Lf. Der Lf-Wert bleibt sich gleich, ob viel oder wenig Toxin, Toxoid oder Toxon vorhanden ist, wofern nur die Summe unverändert bleibt, während der Lo-Wert naturgemäß um so größer wird, je weniger Toxin das Gift im Verhältnis zur Toxoid- und Toxonmenge enthält. Da man nun weiß, daß sich Toxine in Toxoide spontan umwandeln können und künstlich in Toxoide überführt werden können (Formalinbehandlung nach Löwenstein), so ist verständlich, daß ein Gift zwar den Lf-Wert unverändert beibehalten kann, daß aber der Lo-Wert mit der Zeit zahlenmäßig steigt, und andererseits daß es zwei Gifte geben kann mit gleichem Lf-Wert, aber verschiedenem Lo-Wert. Niemals kann jedoch der Fall eintreten, daß zahlenmäßig der Lo-Wert den Lf-Wert übertrifft. Für den Unterschied oder das Verhältnis dieser beiden Werte ist also die Verschiebung maßgebend, die das Gift in der Zusammensetzung seiner Komponenten erlitten hat.

Wie sind nun die Beziehungen von Lo und Lf zu dem direkten Giftwerte, der Dosis letalis minima (D. l. m. oder kurz D. l.)? Die D. l. ist bekanntlich die Giftmenge in ccm, die ein 250 g schweres Meerschweinchen bei subkutaner Einverleibung in 4 Tagen tötet. Für die D. l. gilt das gleiche, was oben für den Lo-Wert gesagt wurde. Auch hier bei der D. l. wird nur die T o x i n menge berücksichtigt. Das Toxoid ist ungiftig und das Toxon kommt wegen der Kürze der Zeit nicht zur Wirkung. Es ist klar, daß die D. l. um so kleiner ist, je reiner das Gift an Toxin ist, je weniger also Toxoide und Toxone vorhanden sind. Die D. l. steigt zahlenmäßig mit der relativen Menge von Toxoid und Toxon.

E h r l i c h hat aus theoretischen Erwägungen und experimentell gut gestützten Gründen angenommen, daß in einer Lo-Dosis Gift 200 Bindungseinheiten mit 1 AE. abgesättigt sein müssen. Er hat zwar niemals ein Gift in der Hand gehabt, das diese Zahl 200 erreichte. Am nächsten kam M a d s e n dieser Zahl mit einem Gift, das 160 Bindungseinheiten in 1 Lo-Dosis besaß[1]). Bestände ein Gift nur aus Toxin, d. h. enthielte es kein Toxoid und kein Toxon, dann wäre die D. l. genau Lo/200, und da bei einem solchen Gifte Lo = Lf ist, so müßte die D. l. auch gleich Lf/200 sein. Da E h r l i c h die Flockungsreaktion nicht kannte, stand ihm zur Bestimmung des Neutralisationswertes des Giftes nur die Methode zur Verfügung, die den Lo-Wert ergab, der jedoch, wie wir oben sahen, nicht den wahren Neutralisationswert eines Giftes wiedergibt.

Das Maß, das E h r l i c h vorschwebte, und dem er theoretisch 200 Bindungseinheiten mit 1 AE. zuschrieb, ist der Lf-Wert, und dieser läßt sich so genau bestimmen, daß man wohl sagen darf, daß von allen Werten, die man bei einem Di-Gift messen kann, der Lf-Wert den zuverlässigsten Wert darstellt[2]).

Wir haben nun als Grundlage für unsere Studien über die Beziehungen zwischen Lo und Lf nicht nur die vielseitigen Erfahrungen benutzt, die wir über die Eigenart des Lf-Wertes bei der Einstellung von Giften und TA.-Gemischen gemacht haben, sondern haben von 9 verschiedenen Giften experimentell im Tierversuche die D. l., sowie den Lo- und den L+-Wert und außerdem den Lf-Wert ermittelt. Wir geben im folgenden nur die Zahlenwerte unter Verzicht auf die Wiedergabe der vielen einzelnen Protokolle von Tierversuchen, die zu ihrer Ermittelung nötig waren. Die neun untersuchten Diphtheriegifte sind möglichst verschiedenartig und mit Absicht als solche unter vielen ausgewählt worden. Sie wurden durch Züchtung verschiedener Diphtheriestämme auf Bouillon erhalten, die 2% Pepton Witte enthielt und auf PH = 7,2 eingestellt war. (Siehe Tabelle I).

Betrachten wir zunächst die frischen Gifte 350, 352 a, 352 b und 355, die bald nach ihrer Reifung nach 10tägigem Aufenthalt im Brutschrank geprüft wurden, so finden wir in Anbetracht der experimentellen Schwierig-

1) Wir haben auf experimentellemWege Gifte herstellen können, die 200 Bindungseinheiten (B.E.) in 1 Lf-Dosis enthielten und werden in einer späteren Mitteilung darüber berichten.

2) Wir möchten im Hinblick auf die Mitteilung von K r a u s, L ö w e n s t e i n und B a e c h e r betonen, daß wir bis jetzt noch kein Gift antrafen, bei dem sich der Lf-Wert n i c h t bestimmen ließe.

Tabelle I.

Gift Nr.	D. l. m.	Lo	L+	Lf	Datum der Herstellung des Giftes
7	0,0166	0,125	0,23	0,058	1904 [1])
281	0,00605	0,33	0,44	0,159	23. VIII. 1921
293	0,0071	0,35	0,57	0,26	8. XII. 1921
2823	0,0055	0,28	0,33	0,124	2. VIII. 1923 [2])
344	0,0033	0,20	0,36	0,187	15. VIII. 1924
350	0,0026	0,18	0,26	0,172	3. XII. 1924
352a [4])	0,0028	0,37	0,55	0,37	12. I. 1925 [3])
352b	0,001	0,075	0,100	0,071	12. I. 1925 [3])
355	0,0009	0,085	0,100	0,080	16. II. 1925

keit, den Lo-Wert scharf einzustellen, eine große Annäherung des Lo-Wertes an den Lf-Wert. Bei dem Gift 352 a sind die beiden Werte sogar gleich ausgefallen. Auf jeden Fall finden wir, in Übereinstimmung mit den obigen Erwägungen, daß der Lo-Wert zahlenmäßig nie unter den Lf-Wert fällt. Im allgemeinen können wir sagen, daß bei frischen ausgereiften Diphtheriegiften das Verhältnis von Lo/Lf nur wenig größer ist als 1.

Wird das Gift älter, so verschiebt sich dieses Verhältnis, wie Tabelle II zeigt. Hatte das Gift einen hohen, d. h. zahlenmäßig kleinen Lf-Wert, so hängt das Anwachsen des Verhältnisses Lo/Lf in der Hauptsache vom Lo-Wert ab, und besagt, daß das Gift ärmer an Toxin geworden ist. Ein Teil des Toxins hat sich in Toxoid umgewandelt. Mithin sind die D. l. sowie der Lo- und L+-Wert zahlenmäßig gestiegen. Dies sehen wir besonders gut bei dem Di-Gift Nr. 7. Der sehr hohe (zahlenmäßig geringe) Lf-Wert zeigt, daß das Gift früher sehr gut war. In der Tat war es — direkt gemessen — über 10fach und — indirekt gemessen — 12fach. Vom immunisatorischen Standpunkt aus ist das Gift Nr. 7 auch heute noch gut. Die Erfahrung hat ja allgemein gelehrt, daß für die Immunisierung nur die Bindungsfähigkeit des Giftes in Betracht kommt, nicht aber seine direkte Giftwirkung. Man denke an die von Löwenstein eingeführte Formolbehandlung der Gifte, wobei diese trotz Umwandlung sämtlicher Toxine in Toxoide fast nichts von ihrer immunisierenden Wirkung verlieren. (Siehe Tabelle II.)

Bei Di-Gift Nr. 7 ist das Verhältnis von Lo/Lf, das man früher gleich 1,07 annehmen kann, im Lauf der Jahre gleich 2,15 geworden. Noch höher, nämlich 2,25, ist der Wert von Lo/Lf bei dem Di-Gift 2823. Dieses Gift war mit den Bakterien ohne irgendeinen Zusatz von Karbol nach Ausreifung im Brutschrank $1\frac{1}{2}$ Jahre lang bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden. Die endgültige H-konzentration entsprach einem PH $= 7{,}8$. Das

1) Das Gift Nr. 7 hatte 1904 folgende Werte: D. l. m. = 0,00083, Lo = 0,062, L+ = 0,083.

2) Das Gift Nr. 2823 hatte mit den Bazillen unberührt $1\frac{1}{2}$ Jahre bei Zimmertemperatur gestanden.

3) Die beiden Gifte 352a und b sind mit gleicher Bouillon unter gleichen Bedingungen aber mit verschiedenen Di-Stämmen bereitet wordem.

4) Bei diesem Gift besteht ein auffallendes Mißverhältnis zwischen der D. l. und dem L+-Wert.

Tabelle II.

Gift Nr.	Lf/200	Lo/Lf	„Bindungsfähigkeit". Zahl der B.E. im ccm Gift	Bezeichnung in ...fach mit Bezug auf Lf	L+
7	0,00029	2,15	3448	17,2 fach	jetzt 4 fach früher 12 fach
281	0,00079	2,07	1265	6,3 „	2,3 fach
293	0,00130	1,34	769	3,8 „	1,7 „
2823	0,00062	2,25	1612	8 „	3 „
344	0,00093	1,06	1075	5,3 „	2,8 „
350	0,00086	1,04	1162	5,8 „	3,8 „
352a	0,00185	1,00	555	2,7 „	1,8 „
352b	0,00035	1,05	2857	14,2 „	10 „
355	0,00040	1,06	2500	12,5 „	10 „

Gift hat eine gewisse Toxizität bewahrt und entsprach von vornherein in bezug auf seine bindenden Eigenschaften einem Gift mittlerer Güte, was sein Lf-Wert zahlenmäßig zeigt; und es hat dann im Laufe der Zeit viel Toxoid entwickelt, was den zahlenmäßig relativ hohen Wert von Lo und L+ zur Folge hatte. Etwas ähnlich liegen die Verhältnisse bei dem Di-Gift 281. Auch das Di-Gift 293 hatte bereits eine Abschwächung seines Toxingehaltes erfahren, dadurch auch eine Verschiebung des Lo- und L+-Wertes nach unten, und demzufolge ist auch bei diesem Gift der Quotient Lo/Lf bedeutend größer als 1. Bei dem Gift Nr. 344 ist Lo/Lf = 1,06, und in der Tat hat sich das Gift auch noch nicht viel geändert, denn seine D. l. ist 0,0033 und noch annähernd gleich 1/100 der L+-Dosis, wie es bei frischen Giften ,wie z. B. bei 352b und 350 der Fall zu sein scheint. Den geringsten Flockungswert hatte das Gift Nr. 352a. Hier war der Lo-Wert und der Lf-Wert gleich.

Von allen Werten, die man bei einem Gift bestimmen kann, bleibt der Lf-Wert der beständigste. Er erlaubt noch nach vielen Jahren die Güte eines Giftes, soweit dessen immunisierende Wirkung in Betracht kommt, zu beurteilen, und seine Bestimmung ist noch ausführbar, wenn durch Hitze und Formoleinwirkung alle direkt und indirekt toxischen Qualitäten des Giftes vernichtet sind.

Wir haben in dem Lf eines Giftes das einzige Maß, das alle die Eigenschaften des Giftes zu beurteilen gestattet, die der Summe aller Giftkomponenten entsprechen. Die praktisch wichtigste dieser Eigenschaften ist die immunisierende Fähigkeit des Giftes; daher die große Bedeutung, die die Bestimmung des Lf-Wertes für ein Gift hat, um dessen immunisierende Wirkung zu beurteilen.

Aber darüber hinaus hat der Lf-Wert noch eine allgemeine Bedeutung. Da in der Lf-Menge sämtliche mit 1 AE zur Bindung kommende Qualitäten vorhanden sein müssen, und nach Ehrlich 1 AE 200 Bindungsfähigkeiten zukommen, so ist Lf/200 die Bindungseinheit und bedeutet daher bei einem Gifte gerade die Maßeinheit, die dem Standardantitoxin theoretisch entspricht. Die große Bedeutung dieses Wertes liegt in seiner Konstanz und dieser Wert ermöglicht daher, alle Gifte genau gegenüber dem internationalen Standardantitoxin zu charakterisieren, was bisher durch An-

gabe der D. l.- oder der Lo- und L+-Werte der Gifte wegen deren Veränderlichkeit nicht möglich war. Wir haben in der Tabelle II die Lf/200-Werte der von uns untersuchten Gifte angegeben. Rechnet man die Zahl dieser Lf/200-Werte oder Bindungseinheiten aus, die 1 ccm Gift enthält, so erhält man für ein Gift eine charakteristische Zahl, die wir seine „Bindungsfähigkeit", oder da sie ein Urteil für die immunisierende Wirkung erlaubt, seine „Immunisierungsfähigkeit" zu nennen vorschlagen. Diese Zahl ist das 200fache des Ramonschen Flockungswertes, der 1/Lf entspricht. Als Maß für die Flockungsfähigkeit eines Giftes scheint uns aber nicht der Ramonsche reziproke Wert, sondern der Lf-Wert brauchbarer zu sein, da er eine direkte Analogie mit Lo und L+ aufweist, die ja ebenfalls mit 1 AE kombiniert sind.

Unter der Bindungsfähigkeit eines Giftes verstehen wir also die Zahl, die angibt, wieviel Bindungseinheiten (B.E.) in 1 ccm Gift enthalten sind. Die Bindungseinheit selbst ist gegeben durch den 200. Teil der Giftmenge, die mit 1 AE im Flockungsversuch völlig neutralisiert wird.

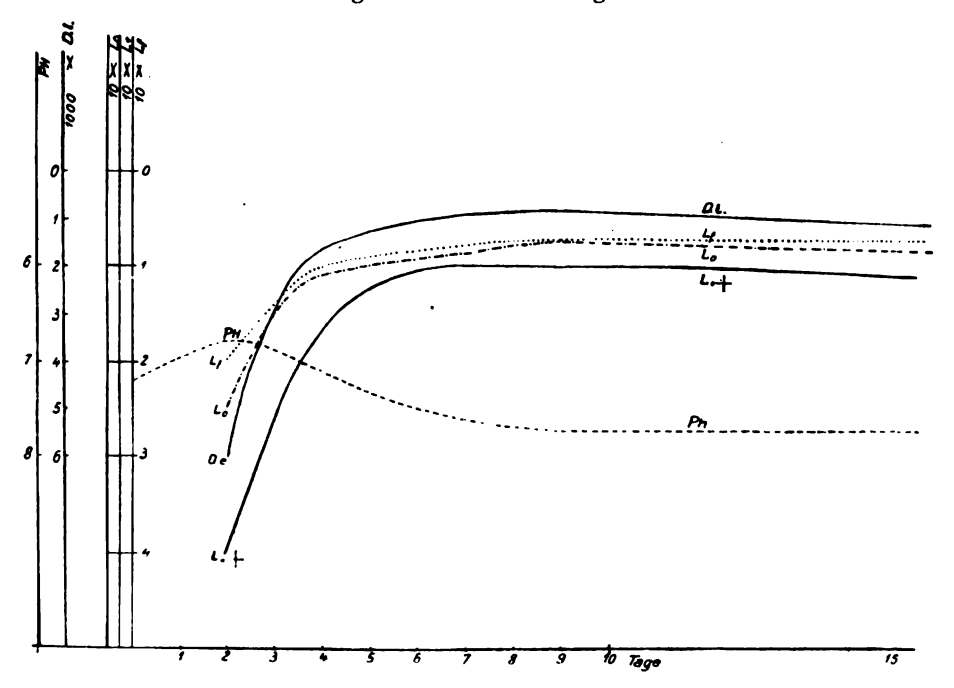
Betrachten wir nun die Bindungsfähigkeiten der von uns untersuchten Gifte (Tabelle II), so sehen wir, daß das Gift Nr. 7 bei weitem an höchster Stelle steht, was unserer Erfahrung entspricht, daß dieses Gift das am besten immunisierende war. Dividieren wir die Zahl durch 200, so erhalten wir 1/Lf d. h. die Anzahl Antitoxineinheiten, die 1 ccm Gift völlig abzusättigen vermag. Da nun nach unserem konventionellen Maß 1 Gifteinheit (G.E.) 1 Antitoxineinheit entspricht, und wir ein Gift n-fach nennen, das nG.E. in 1 ccm hat, so wäre das Gift Nr. 7 als 17,2fach, das Gift Nr. 291 als 6,3fach usw. zu bezeichnen, und diese Bezeichnung gilt für den wirklichen vollen Wert des Giftes, während z. B. das Gift Nr. 7 früher direkt etwa 11fach und indirekt 12fach gewesen ist, aber nur bezüglich seiner Giftigkeit für Meerschweinchen. Bei einem mittelstarken Gift, z. B. Gift Nr. 344, gilt die übliche Bezeichnung z. B. indirekt knapp 3fach bezüglich des L+-Wertes, und solche Gifte sind im allgemeinen etwa doppelt so stark bezüglich des Lf-Wertes, in diesem Falle also 5,3fach. Der Unterschied wird bei völlig ausgereiften Giften geringer, wie z. B. bei Gift Nr. 355.

Wir haben nun noch die Entwickelung des Di-Giftes Nr. 355 von Beginn an verfolgt, indem wir aus dem gleichen Kolben ein im Vergleich zur Gesamtmenge geringes Volumen entnahmen und in dieser Giftmenge die D. l. m., sowie die Lo-, L+- und Lf-Werte bestimmten. Die Tabelle III gibt die zahlenmäßigen Ergebnisse dieser Messungen wieder, welche der besseren Übersicht wegen weiter unten graphisch dargestellt sind.

Tabelle III.

	Alter des Di-Giftes Nr. 355 in Tagen							
	2	3	4	5	6	7	9	16
PH	6,8	6,9	7,1	7,3	7,5	7,6	7,7	7,7
D.l.m.	0,006	0,003	0,0016	0,00125	0,00115	0,0009		0,00105
L+	0,4	0,26	0,17	0,125	0,105	0,100		0,11
Lo	0,25	0,150	0,110	0,100	0,090	0,085	0,071	0,083
Lf	0,20	0,145	0,107	0,093	0,086	0,080	0,071	0,071

Wir sehen, wie mit dem Wachsen der Kultur und dem nach einem kurzen Anstieg langsam fortschreitenden Absinken der H-Konzentration die direkte Giftwirkung, kenntlich an der D. l. m. zunimmt, und wie mit der D. l.-Kurve die L+-Kurve bemerkenswert parallel verläuft, da ja bei normalen Giften, wenn sie frisch sind, 100 D. l. annähernd gleich 1 L+ ist. Nicht ganz parallel verläuft die Lo-Kurve. Sie nähert sich mit zunehmender Reifung der L+-Kurve. Wir nehmen als Grund für dieses Verhalten eine Abnahme des Toxongehaltes an und wollen diese Ansicht in einer späteren Mitteilung begründen. Besonders interessant ist nun der Verlauf der Lo- und Lf-Kurven. Im Anfang der Giftentwicklung sehen wir eine beträcht-



liche Abweichung des Lo- und Lf-Wertes von einander, die ihren Grund wohl darin haben dürfte, daß das Gift im Anfang noch relativ viel Toxon freiläßt, während in Lf + 1 AE alles Toxon gebunden ist. Wir werden später ausführlicher auf diese Verhältnisse eingehen. Mit der Weiterentwicklung des Giftes nähert sich die Lo-Kurve der Lf-Kurve, um sie schließlich, wenn das Gift ausgereift ist, zu berühren. Aber es ist bemerkenswert, daß der Lo-Wert stets zahlenmäßig den Lf-Wert übertrifft und ihm schließlich, was aber nicht bei jedem Gift so genau der Fall zu sein braucht, gleichkommt, um dann aber bald, wenn nach Entfernung der Bouillon aus dem Brutschrank und Abfiltrieren der Keime und Versetzen mit 0,5% Karbol der Alterungsprozeß einsetzt, wieder größer zu werden. Dieses Anwachsen des Lo-Wertes, während der Lf-Wert konstant bleibt, beruht auf Bildung von Toxoiden aus Toxinen. Dementsprechend nimmt auch die D. l. sowie der L+-Wert zahlenmäßig zu.

Wir haben also gefunden, daß das Verhältnis Lo/Lf bei frischen Giften gleich oder nur wenig größer als 1 zu sein pflegt. Bei unausgereiften Giften ist es größer als 1 wegen relativen Toxinüberschusses und bei älteren Giften ist es größer als 1 wegen Toxoïdüberschusses. Den höchsten von uns für Lo/Lf errechneten Wert (2,25) hatte ein sehr toxoidreiches Gift. Es ist aber nicht ohne weiteres angängig, aus dem Flockungswert eines Giftes auf dessen Toxingehalt zu schließen, wohl aber kann man, wie Ramon[1]) angibt, aus der Art der Flockung, d. h. ob sie schnell und kräftig mit geringer Zonenentwicklung eintritt, schließen, daß das Gift reich an Toxinen ist. Dieser Schluß ist aber nicht zwingend und Glenny und Okell[2]) konnten diese Beziehung auch nicht immer bestätigen. Diese Autoren sagen richtig, daß die Beziehung zwischen der D. l. und dem Lo- und L+-Wert einerseits und dem Lf-Wert andererseits von dem Verhältnis von Toxin zu Toxoid abhängt, und daß dieses Verhältnis nur bei ganz frischen Giften, die unter genau gleichen Bedingungen sich entwickelt haben, konstant ist. Sie selbst fanden bei ihrem Prüfungsgift das Verhältnis Lo/Lf = 1,2, was unserer Erfahrung nach schon einem etwas älteren Gifte entspricht. Die Ansicht von Glenny und Okell, als sei bei dem Prüfungsgift, das W. Scholz in seiner Arbeit benutzte, der Verhältniswert Lo/Lf = 2, beruht auf einem Irrtum, insofern es sich in dieser Arbeit um das Verhältnis L+/Lf handelte. Desgleichen scheinen sie Ramons Angabe[3]) falsch verstanden zu haben, denn aus dem Satz: „dans le mélange qui flocule en premier lieu et qui se montre inoffensiv pour les animaux la toxine et l'antitoxine se sont mutuellement annihilés dans leur effets“ ist nicht zu entnehmen, daß bei Ramons Gift Lo/Lf = 1 gewesen ist, sondern Ramon wollte damit nur die völlige Neutralisierung seines Lf-Gemisches darlegen. In Wirklichkeit hat Ramon niemals eine Angabe gemacht, aus der sich der Lo/Lf-Wert seiner Prüfungsgifte entnehmen ließe.

Für die Einstellung eines genau neutralen Toxin-Antitoxin-Gemisches würde sich also ergeben, daß man als Maß der Neutralisierung nicht den am Tier gefundenen Lo-Wert zugrunde zu legen hat, sondern den Flockungswert. Setzt man aber gemäß dem Flockungswerte des Giftes das Toxin-Antitoxin-Gemisch an, dann wird die notwendige Folge eine Ausflockung sein. Bei Verwendung alter gut abgelagerter Gifte und abgelagerter Sera und unter Vermeidung höherer Temperaturen läßt sich der Flockungsvorgang zwar zeitlich hinausschieben, aber ihn ganz zu vermeiden, ist unmöglich. Wie weit die eingetretene Flockung den immunisierenden Wert beeinträchtigt, steht noch nicht fest. Bisherige Untersuchungen von Ramon und anderen kamen zu dem Ergebnis, daß die Flocken als solche keine immunisatorische Wirkung mehr entfalten. Unsere eigenen diesbezüglichen Versuche sind noch nicht abgeschlossen und wir werden später Gelegenheit nehmen, darüber zu berichten.

---

1) Annal. de l'Inst. Pasteur 1924, **38**, 1.
2) Loc. cit.
3) Annal. de l'Inst. Pasteur 1923, **37**, 1001.

Zusammenfassung.

Der Flockungswert (Lf) eines Diphtheriegiftes, d.h. die Giftmenge, die mit einer Antitoxineinheit (1 AE) optimale Flockung gibt, ist der einzige meßbare Giftwert, der alle im Gift enthaltenen Komponenten berücksichtigt. Sein 200. Teil stellt die Bindungseinheit dar und, wenn man mit der „Bindungsfähigkeit" eines Giftes die Zahl der Bindungseinheiten in 1 ccm Gift bezeichnet, so gestattet diese Zahl sofort den Gesamtwert eines Giftes eindeutig zu erkennen. Daß für das Immunisierungsvermögen eines Giftes nur die Zahl seiner Bindungseinheiten in der Volumeneinheit ausschlaggebend ist, erhellt die Bedeutung dieser Zahl für die Praxis der Toxinimmunisierung. Andererseits erlaubt die Angabe der „Bindungsfähigkeit" einen internationalen Vergleich von Giften in viel genauerer Weise, als das bisher durch die Angabe der bekanntlich veränderlichen Werte Lo, L+ und D. l. möglich war.

Ein vollkommen neutrales Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Gemisch wird am genauesten mit Hilfe der Bestimmung des Lf-Wertes eingestellt. Der im Tierexperiment gefundene Neutralisationswert eines Giftes (Lo) ist dazu weniger geeignet, denn einmal ist dessen genaue Einstellung unsicherer als die des Lf-Wertes, ferner berücksichtigt die Neutralisation in vivo nicht alle Giftkomponenten und weicht daher bei vielen Giften zahlenmäßig vom Lf-Wert ab. Das Verhältnis Lo/Lf ist nur bei ganz frischen Giften gleich oder angenähert gleich 1. Es wird um so größer, je älter das Gift ist. Dies beruht auf Änderung des Lo-Wertes, da der Lf-Wert eines Giftes als praktisch konstant anzusehen ist. Das zahlenmäßige Ansteigen des Lo-Wertes geht parallel mit der Umwandlung von Toxin zu Toxoid.

Nachtrag bei der Korrektur.

In dem Aprilheft des Journal of Pathology and Bacteriology Bd. 28, 1925, erschienen mittlerweile einige Arbeiten von A. T. Glenny, C. G. Pope und H. Waddington sowie von A. T. Glenny und U. Wallace, die sehr nahe Beziehungen zum Thema dieser Arbeit haben. Wir denken in einer späteren Mitteilung die Ergebnisse dieser Arbeiten zu berücksichtigen.

Über den Einfluß chronischen Saccharingenusses auf die Magensaftbildung.

Von

Minko Dobreff.

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität Berlin. Vorsteher: Professor A. Bickel.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 23. März 1925.)

Bei der Diskussion über den Einfluß des Saccharins auf die Verdauung spielt neuerdings die Frage nach der Beeinflussung der äußeren Sekretion der Verdauungsdrüsen durch Saccharin eine große Rolle. Insonderheit war die Magensaftsekretion Gegenstand solcher Studien. Diese ganze Frage zerfällt in zwei Unterfragen, nämlich 1. in die Frage, wie eine Saccharingabe auf nüchternen Magen oder bei der gleichzeitigen Gabe einer bestimmten Probemahlzeit auf die Sekretion einwirkt, und 2. in die Frage, ob durch chronischen Saccharingenuß die Ansprechbarkeit der Magendrüsen für irgendeine digestive Reizung, z. B. eine bestimmte Probekost, verändert wird, ohne daß dieser Probekost selbst Saccharin beigegeben wird.

Die Beantwortung der ersten Frage bedeutet die Analyse der sekretorischen Wirkung des Saccharins selbst, die Beantwortung der zweiten Frage aber entscheidet, ob durch chronischen Saccharingenuß die sekretorische Funktion der Magenschleimhaut eine Änderung, also implicite auch eine Schädigung erfährt.

Wenn man bei der Untersuchung der ersten Frage eine steigernde oder herabsetzende Wirkung des Saccharins auf die Saftmenge oder den Fermentgehalt des Saftes findet, so stellt man nichts anderes fest, als was man z. B. auch bei den gewöhnlichen Nahrungsmitteln konstatiert, nämlich daß die einen, z. B. Fleisch, eine starke Sekretion, andere eine schwache Sekretion auslösen oder wie z. B. jedes Fett eine vorhandene, anderweitig ausgelöste Sekretion bremsen können.

Aus einer bei solchen Versuchen festgestellten mäßigen Steigerung oder Herabsetzung der sekretorischen Funktion kann natürlich gar nichts geschlossen werden auf schädigende Saccharinwirkungen. Das kann nicht nachdrücklich genug betont werden. Bei der experimentellen Prüfung dieser

Frage an Pawlowschen Magenblindsackhunden hatte Haramaki (1) in unserem Laboratorium gefunden, daß wässerige Saccharinlösungen von 0,1 bis 2% keine oder nur eine geringfügige stärkere Wirkung auf die Magensaftsekretion ausüben, als gleiche Mengen Wassers ohne Saccharinzusatz. Ferner hat G. Volborth (2) in einer Arbeit aus dem Pawlowschen Laboratorium „Über den Einfluß von Saccharin auf die Magenverdauung", deren Inhalt er im März 1920 auf einer der interkathedralen wissenschaftlichen Versammlungen der Militär-Medizinischen Akademie in Leningrad vortrug, die aber bisher noch nicht im Druck erschienen ist, nach einer brieflichen Mitteilung an Professor Bickel folgendes gefunden. Nach Feststellung der Sekretion für Fleisch- und Brotkost nebst 100 ccm Wasser am Pawlowschen Magenblindsackhund wurde die gleiche Kost gegeben, nur daß das Wasser eine Saccharinmenge gelöst enthielt, die ungefähr der Quantität entsprach, die zur Süßung einer Tasse Tee erforderlich ist. Es zeigte sich eine konstante, aber nicht sehr starke Wirkung des Saccharins bei diesen Versuchen in dem Sinne, daß eine Herabsetzung der Magensaftmenge, eine Herabsetzung der verdauenden Kraft des sezernierten Saftes, eine sehr geringe Verlangsamung des Übergangs der Fleischkost aus dem Magen in den Darm auftrat. Zwischen diesen Versuchen von Volborth und den Haramakischen Beobachtungen besteht eine gewisse Divergenz. Indessen gibt es auch andere Beispiele, die zeigen, daß ein und dieselbe Substanz, je nachdem man sie auf leeren oder gefüllten Magen gibt, andere sekretorische Wirkungen auslöst. Alle diese Versuche haben also nichts ergeben, woraus auf eine „schädigende" Wirkung des Saccharins auf die Magensekretion geschlossen werden könnte.

Angesichts der Tatsache, daß die Fermentkonzentration des nach der Saccharingabe abgesonderten Saftes vermindert ist, könnte man ing dessen vermuten, daß deshalb die fermentative Verdauung in einem Umfange gestört zu sein vermöchte, daß daraus eine Ernährungsstörun resultierte.

Eine solche Vermutung findet sogar eine Stütze in der Beobachtung, daß Saccharinzusatz zu einer Fermentlösung diese in ihrer fermentativen Kraft obendrein noch oft herabsetzt. Ob daraus aber eine Störung in der Ausnutzung der Nahrung im Magendarmkanal resultiert, also eine Ernährungsstörung sich herleitet, kann nur entschieden werden durch den Stoffwechselversuch.

Aus den Stoffwechselversuchen am Tier und am Menschen bei kleinen und großen Saccharingaben geht aber klar hervor, daß keinerlei Störung im Stickstoffgleichgewicht durch das Saccharin hervorgerufen wird. Miyadera (3) hat unlängst erst in einer Arbeit diese Versuche zusammengestellt und einen neuen Versuch unter Verwendung von exorbitanten Saccharingaben zugefügt.

Aus alledem muß der Schluß gezogen werden, daß durch den Genuß von Saccharin eine Ernährungsstörung nicht hervorgerufen wird.

Die zweite der eingangs formulierten Fragen, ob durch den chronischen Saccharingenuß eine Störung in der sekretorischen Magenfunktion

herbeigeführt werden kann, ist bisher noch nicht experimentell untersucht worden. Die Veranlassung zu dieser Arbeit gab eine Veröffentlichung von Uglow (4), in der dieser Autor darauf hinweist, daß es erforderlich sei, um ein klares Bild über die Saccharinwirkung zu erhalten, auch die Funktionen des das Saccharin gebrauchenden Organismus dauernd zu untersuchen. Insbesondere weist Uglow auf die Möglichkeit hin, daß durch einen länger dauernden Saccharingenuß eine Herabsetzung der sekretorischen Magenfunktion im Hinblick auf die Volborthschen Beobachtungen möglich sei.

Die Versuche über die Beeinflussung der Magensaftsekretion wurden an einem 14 kg schweren weiblichen Hunde (ca. drei Jahre alt) angestellt, dem ein Pawlowscher Magenblindsack angelegt worden war, und dem die nachstehend genannten Saccharinpräparate in folgender Reihenfolge gegeben wurden:

1. Kristallsaccharin (Natriumsalz) von Fahlberg 17 Tage lang,
2. Zuckerin (Saccharinsäure) von Heyden 21 Tage lang,
3. raffiniertes Saccharin (Saccharinsäure) von Fahlberg 18 Tage lang,
4. Kristallose (Natriumsalz) von Heyden 18 Tage lang.

Zwischen den Gaben der verschiedenen Saccharinpräparate wurden Pausen eingeschoben, in denen kein Saccharin gegeben wurde, und zwar zwischen Nr. 1 und 2 eine Pause von 9 Tagen, zwischen 2 und 3 eine Pause von 1 Tag, zwischen 3 und 4 war keine Pause.

Der Versuch war so angestellt, daß der Hund täglich in etwas gemahlenes Fleisch oder Fett eingehülltes Saccharin in der Menge von 0,03 g erhielt. Das entspricht pro Kilo Körpergewicht 0,0021 g Saccharin oder auf ein Körpergewicht von 60 kg beim Menschen berechnet 0,126 g Saccharin. Diese Saccharinmenge entspricht hinsichtlich ihrer Süßkraft ca. 56 bis 69 g Zucker, je nachdem, ob man der Berechnung das Natriumsalz oder die Säure des Saccharins zugrunde legt. Die bei den Versuchen verwandte Saccharinmenge würde also durchschnittlich dem monatlichen Zuckergenuß eines Menschen von 60 kg Körpergewicht von ca, 1,8 kg Zucker entsprechen. Das dürfte wohl, wenn man den durchschnittlichen menschlichen Zuckerkonsum berücksichtigt, reichlich hochgegriffen sein.

Die Versuche mit den verschiedenen Saccharinpräparaten wurden deshalb an einem und demselben Tier angestellt, weil man so in einwandfreiester Art Vergleichswerte erhielt.

Der Hergang bei den Sekretionsversuchen war folgender. Das Tier wurde vor dem Versuch ca. 15 bis 20 Stunden nüchtern gehalten. Dann wurde die Magensaftsekretion an dem bei dem Tier früher angelegten Pawlowschen Magenblindsack eine Stunde lang zur Kontrolle beobachtet. Gewöhnlich sezernierte dann der Blindsack sehr wenig oder gar nichts. Darauf bekam der Hund 200 ccm einer 5proz. wässerigen Alkohollösung (96% Alkohol) durch die Schlundsonde in den großen Magen eingegossen. Nun wurde die Sekretion, die auf dieses Alkoholprobefrühstück eintrat, am Magenblindsack während drei Stunden beobachtet. Mit

dieser Zeit war die Sekretion immer abgeklungen. Die sich absondernden Saftmengen wurden alle halbe Stunde gemessen und mit Lakmus und Kongopapier auf ihren Säuregehalt geprüft. Die Sekretion auf dieses Alkoholprobefrühstück dauerte gewöhnlich nicht länger als drei Stunden, wie oben schon bemerkt wurde. Diese Sekretionsversuche wurden bei dem Tier jeden dritten Tag gemacht. An den Tagen dieser Versuche erhielt der Hund seine tägliche Saccharindosis erst nach Beendigung des Sekretionsversuches, um eine akute Wirkung des Saccharins auszuschließen. Gleich darauf bekam er dann sein tägliches Futter. Der Hund verhielt sich während der Versuche genau so normal in seinem Allgemeinverhalten, wie vor den Versuchen. Insbesondere wurden Verdauungsstörungen niemals beobachtet. Der Appetit war immer gut, das Körpergewicht blieb konstant.

Bevor die Fütterung mit Saccharin überhaupt begonnen wurde, wurden zwei Sekretionsversuche zur Kontrolle gemacht, genau in derselben Weise, wie später während der Saccharingabe. Ebenso wurden in der kurzen Pause zwischen dem ersten und zweiten Saccharinpräparat zwei Sekretionsversuche angestellt.

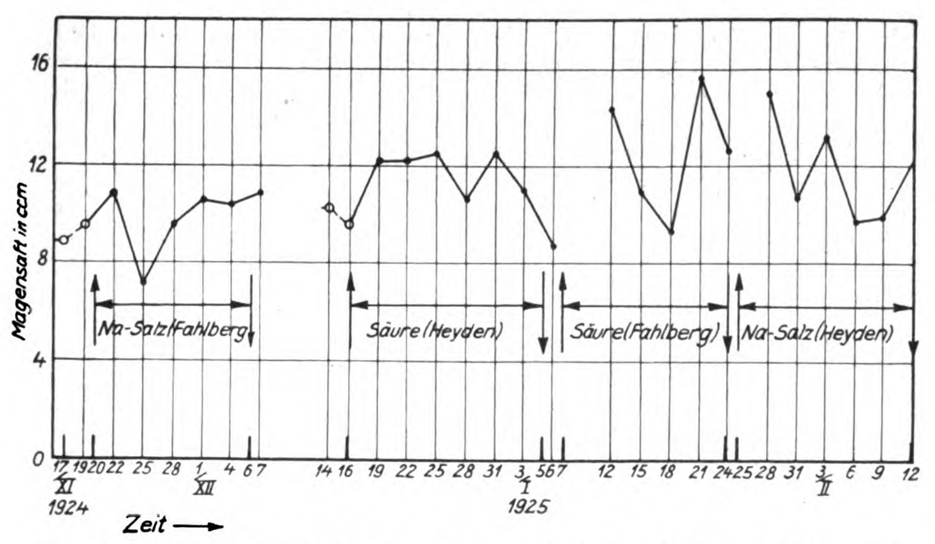


Abb. 1. Pawlowhund ♀ 3 Jahre alt, ca. 14 kg. Verhalten der Magensaftsekretion bei chronischer Saccharinfütterung.

Die innerhalb von drei Stunden nach der Gabe des Alkoholprobefrühstücks vom Blindsack zur Abscheidung gelangenden Magensaftmengen wurden addiert. So bekam man von jedem Versuch die Gesamtmenge Magensaft in Kubikzentimeter. Diese Werte wurden in eine Kurve eingetragen (s. Abb. 1). Aus dieser Kurve ergibt sich, daß vom 20. November 1924 bis zum 12. Februar 1925, also im Laufe einer Zeit, in der das Tier an 74 Tagen

täglich 0,03 g Saccharin (=0,0021 g Saccharin pro Kilo Körpergewicht) oder im ganzen 2,22 g Saccharin erhalten hatte, die Ansprechbarkeit der Magendrüsen für die digestive Reizung nicht im mindesten notgelitten hatte. Die Sekretionsgröße am Magenblindsack auf die gleiche digestive Reizung des großen Magens unter Ausschluß einer direkten Saccharinwirkung durch Einführung des Saccharins mit der Probekost war unter gewissen Schwankungen ziemlich gleichartig. Im Vergleich mit der Vorperiode, in der das Tier noch überhaupt kein Saccharin erhalten hatte, war die Sekretion in den späteren Perioden des Versuches im Durchschnitt eher etwas erhöht. Eine Verminderung der Sekretion war jedenfalls durch die chronische Saccharinfütterung nicht eingetreten. Der abgesonderte Magensaft zeigte auch zu allen Zeiten die übliche Säurereaktion.

Das entscheidende Moment sind die Saftmengen. Wenn das Saccharin in den beim Konsum üblichen Mengen einen schädigenden Einfluß auf die Magendrüsen im Sinne einer Herabsetzung der Sekretion geltend machte, dann hätte sich dieser Einfluß bei diesem Versuche und an erster Stelle an den Saftmengen zeigen müssen.

Ob der chronische Genuß exorbitant großer Saccharindosen, wie sie aber überhaupt nie praktisch in Frage kommen, weil sich gegen solche Dosen beim Menschen sehr rasch ein Widerwillen einstellt, schädlich wirkt, ist eine andere Frage, die auf Grund der hier mitgeteilten Versuche nicht beantwortet werden kann.

Aus meinen Versuchen ergibt sich, daß der chronische Genuß von Saccharin in den beim Konsum üblichen Mengen die auf eine bestimmte saccharinfreie digestive Reizung des Magens erfolgende Magensaftsekretion nicht vermindert; eine funktionelle Schädigung der Magendrüsen sich nicht nachweisen läßt.

Versuchsprotokolle:

Tabelle I.

Pawlowhund ♀ ca. 14 kg.

Verhalten der Magensaftsekretion nach Alkoholprobefrühstück vor und während der chronischen Saccharinfütterung (Kristallsaccharin von Fahlberg). Saccharinfütterung vom 20. XI. bis 6. XII. 1924 (tägliche Dosis 0,03 g)[1]).

Datum	Zeit in 30 Minuten-Perioden	Magensaft-menge in ccm	Lackmus-reaktion	Congorot-reaktion	Gesamtmagen-saftmenge in ccm nach dem Alkoholprobe-frühstück (3 St.)
17. XI. 1924	1	0,5	sauer	—	
	2	0,5	,,	—	
	200 ccm 5proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde.				
	3	4,0		+	
	4	2,5		+	
	5	1,0		+	8,8
	6	0,7		+	
	7	0,3		+	
	8	0,3		+	

1) Das Alkoholprobefrühstück wurde immer (bei dieser, sowie auch bei den anderen drei Versuchsserien) gleich nach der zweiten Kontrollmagensaftentnahme gegeben.

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Datum	Zeit in 30 Minuten-Perioden	Magensaft-menge in ccm	Lackmus-reaktion	Congorot-reaktion	Gesamtmagen-saftmenge in ccm nach dem Alkoholprobe-frühstück (3 Stunden)
19. XI. 1924	1	0,5	sauer	—	
	2	0,4	,,	—	
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde.				
	3	4,1		+	
	4	2,7		+	
	5	1,1		+	9,5
	6	0,7		+	
	7	0,5		+	
	8	0,4	sauer	—	
22. XI. 1924	1	0,6	sauer	—	
	2	0,3	,,	—	
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde.				
	3	4,7	sauer	—	
	4	3,1	,,	—	
	5	1,2	,,	—	
	6	0,8		schwach †	10,8
	7	0,5	,,	—	
	8	0,5	,,	—	
25. XI. 1924	1	0,4	sauer	—	
	2	0,3	,,	—	
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde.				
	3	3,2		+	
	4	2,1		+	
	5	0,5		+	7,1
	6	0,6		+	
	7	0,6		schwach †	
	8	0,1	sauer	—	
28. XI. 1924	1	0,7	sauer	—	
	2	0,6	,,	—	
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde.				
	3	3,7		+	
	4	2,3		+	
	5	1,2		+	
	6	0,8		+	9,6
	7	1,4		+	
	8	0,2		schwach †	
1. XII. 1924	1	0,9	sauer	—	
	2	0,8	,,	—	
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde				
	3	4,7		+	
	4	2,9		+	
	5	1,3		+	10,5
	6	1,0		+	
	7	0,4	sauer	—	
	8	0,2	,,	—	
4. XII. 1924	1	1,0	alkalisch		
	2	0,8	,,		
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde				
	3	4,4		+	
	4	3,2		+	
	5	1,3		+	
	6	0,5		+	10,3
	7	0,4		+	
	8	0,5	sauer	—	

Datum	Zeit in 30 Minuten-Perioden	Magensaft-menge in ccm	Lackmus-reaktion	Congorot-reaktion	Gesamtmagen-saftmenge in ccm nach dem Alkoholprobe-frühstück (3 St.)
7. XII. 1924	1	0,3	sauer	—	
	2	0,0			
	200 ccm 5proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde				
	3	5,5		+	
	4	3,1		+	
	5	1,4		+	10,8
	6	0,6		+	
	7	0,0			
	8	0,2	sauer	—	

Tabelle II.

Pawlowhund ♀ ca. 14 kg.

Verhalten der Magensaftsekretion nach Alkoholprobefrüstück vor (vom 7. XII. bis 15. XII. keine Saccharinfütterung) und während der zweiten chronischen Saccharinfütterung (Zuckerin von Heyden). Saccharinfütterung vom 16. XII. 1924 bis 5. I. 1925 (tägliche Dosis 0,03 g).

Datum	Zeit in 30 Minuten-Perioden	Magensaft-menge in ccm	Lackmus-reaktion	Congorot-reaktion	Gesamtmagen-saftmenge in ccm nach dem Alkoholprobe-frühstück (3 St.)
14. XII. 1924	1	1,0	alkalisch		
	2	0,1	,,		
	200 ccm 5proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde				
	3	3,1		+	
	4	2,9		+	
	5	1,8		+	10,2
	6	0,9		+	
	7	1,2	sauer	—	
	8	0,3	,,	—	
16. XII. 1924	1	0,5		schwach †	
	2	0,3		,, †	
	200 ccm 5proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde.				
	3	3,9		+	
	4	3,0		+	
	5	1,2		+	9,6
	6	0,7		+	
	7	0,5		+	
	8	0,3	sauer	—	
19. XII. 1924	1	0,9	sauer	—	
	2	0,8	,,	—	
	200 ccm 5proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde.				
	3	3,0		+	
	4	4,8		+	
	5	1,3		+	12,2
	6	1,4	sauer	—	
	7	0,9	,,	—	
	8	0,8	,,	—	
22. XII. 1924	1	0,8	sauer	—	
	2	0,7	,,	—	
	200 ccm 5proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde.				
	3	4,4		+	
	4	4,1		+	
	5	1,0		+	12,2
	6	0,6	sauer	—	
	7	1,1	,,	—	
	8	1,0	,,	—	

Tabelle II. (Fortsetzung.)

Datum	Zeit in 30 Minuten-Perioden	Magensaftmenge in ccm	Lackmusreaktion	Congorotreaktion	Gesamtmagensaftmenge in ccm nach dem Alkoholprobefrühstück (3 Stunden)
25. XII. 1924	1	1,3	sauer	—	
	2	0,8	alkalisch		
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde.				
	3	5,6		+	
	4	4,0		+	
	5	1,4		+	
	6	0,9		+	12,5
	7	0,5		+	
	8	0,1		+	
28. XII. 1924	1	2,0	sauer	—	
	2	0,7	,,	—	
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde.				
	3	4,6		+	
	4	2,5		+	
	5	1,3		+	
	6	0,8		+	10,6
	7	0,6		schwach +	
	8	0,8	sauer	—	
31. XII. 1924	1	0,6	sauer	—	
	2	0,6	,,	—	
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde				
	3	6,0		+	
	4	2,6		+	
	5	1,4		+	
	6	1,4		+	12,5
	7	0,5		schwach +	
	8	0,6	sauer	—	
3. I. 1925	1	0,6	sauer	—	
	2	1,0	,,	—	
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde				
	3	5,3		+	
	4	3,7		+	
	5	1,1		+	
	6	0,7		+	11,0
	7	0,2		+	
	8	0,0			
6. I. 1925	1	0,2	sauer	—	
	2	0,8	,,	—	
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde				
	3	5,0		+	
	4	2,4		+	
	5	1,0		+	
	6	0,3		+	8,7
	7	0,0			
	8	0,0			

Tabelle III.

Pawlowhund ♀ ca. 14 kg.

Verhalten der Magensaftsekretion nach Alkoholprobefrühstück während der chronischen Fütterung mit raffiniertem Saccharin (Fahlberg). Saccharinfütterung vom 7. I. bis 24. I. 1925 (tägliche Dosis 0,03 g).

Datum	Zeit in 30 Minuten-Perioden	Magensaftmenge in ccm	Lackmusreaktion	Congorotreaktion	Gesamtmagensaftmenge in ccm nach dem Alkoholprobefrühstück (3 Stunden)
12. I. 1925	1	1,2		schwach +	
	2	1,6		schwach +	
	200 ccm 5proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde				
	3	5,2		+	
	4	3,6		+	
	5	1,5		+	14,4
	6	1,2		+	
	7	2,6		schwach +	
	8	0,3	sauer	—	
15. I. 1925	1	1,5	alkalisch		
	2	0,4	,,		
	200 ccm 5proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde				
	3	5,6		+	
	4	2,8		+	
	5	0,9		+	10,9
	6	0,7		+	
	7	0,9		+	
	8	0,0			
18. I. 1925	1	0,0			
	2	0,0			
	200 ccm 5proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde.				
	3	4,3		+	
	4	2,7		+	
	5	1,0		+	9,3
	6	0,8		+	
	7	0,3		schwach +	
	8	0,2		,, +	
21. I. 1925	1	0,7	sauer	—	
	2	0,2	,,	—	
	200 ccm 5proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde.				
	3	5,2		+	
	4	3,6		+	
	5	1,4		+	15,8
	6	1,6		+	
	7	2,8	sauer	—	
	8	1,2	,,	—	
24. I. 1925	1	0,4	sauer	—	
	2	1,0	,,	—	
	200 ccm 5proz. Alkohollosung durch die Schlundsonde				
	3	5,2		+	
	4	2,6		+	
	5	1,8		+	12,7
	6	1,7		+	
	7	1,0		+	
	8	0,4		+	

Tabelle IV.

Pawlowhund ♀ ca. 14 kg.

Verhalten der Magensaftsekretion nach Alkoholprobefrühstück während der chronischen Fütterung mit Krystallose (Heyden). Saccharinfütterung vom 25. I. bis 12. II. 1925 (tägliche Dosis 0,03 g).

Datum	Zeit in 30 Minuten-Perioden	Magensaft-menge in ccm	Lackmus-reaktion	Congorot-reaktion	Gesamtmagen-saftmenge in ccm nach dem Alkoholprobe-frühstück (3 Stunden)
28. I. 1925	1	1,8	sauer	—	
	2	1,5	„	—	
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde.				
	3	5,8		+	
	4	4,8		+	
	5	1,6		+	15,0
	6	0,6		+	
	7	0,5		+	
	8	1,7	sauer	—	
31. I. 1925	1	0,1	sauer	—	
	2	0,0			
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde.				
	3	4,7		+	
	4	1,9		+	
	5	1,7		+	10,7
	6	0,9	sauer	—	
	7	0,8	„	—	
	8	0,7	„	—	
3. II. 1925	1	0,2	sauer	—	
	2	0,0			
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde				
	3	6,0		+	
	4	3,7		+	
	5	0,5		+	13,2
	6	1,0		+	
	7	1,0		+	
	8	1,0		schwach +	
6. II. 1925	1	0,3	sauer	—	
	2	0,0			
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde				
	3	4,2		+	
	4	2,2		+	
	5	1,1		+	9,7
	6	0,2		+	
	7	1,2		schwach +	
	8	0,8		„ +	
9. II. 1925	1	0,4		schwach +	
	2	0,2		„ +	
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde				
	3	4,6		+	
	4	2,8		+	
	5	1,0		+	9,9
	6	0,8		+	
	7	0,5		+	
	8	0,2		+	

Tabelle IV. (Fortsetzung.)

Datum	Zeit in 30 Minuten-Perioden	Magensaftmenge in ccm	Lackmusreaktion	Congorotreaktion	Gesamtmagensaftmenge in ccm nach dem Alkoholprobefrühstück (3 Stunden)
12. II. 1925	1	1,5	sauer	—	
	2	1,0	,,	—	
	200 ccm 5 proz. Alkohollösung durch die Schlundsonde.				
	3	6,0		+	
	4	3,4		+	
	5	0,9		+	12,4
	6	0,7		+	
	7	0,5		+	
	8	0,9		schwach +	

Literatur.

1. Haramaki, Über den Einfluß des Saccharins auf einige Funktionen des Verdauungsapparates und der Niere. Zeitschr. f. phis. u. diät. Ther. 1922, Bd. 26.

2. Volborth, Über den Einfluß von Saccharin auf die Magenverdauung. Verhandl. der Militär-medizinischen Akademie in Leningrad. März 1920.

3) Miyadera, Notiz über den Stoffwechsel bei großen Saccharingaben. Zeitschr. f. phys. u. diät. Ther. 1922, Bd. 16.

4. Uglow, Über die Wirkung des Saccharins auf Bakterien, Plankton und Verdauungsfermente. Arch. f. Hygiene. 1924, Bd. 92.

Studien über Gießfieber an russischen Arbeitern.

Von

Dr. J. Guelmann,

Vizedirektor des Instituts.

(Aus dem Institut für das Studium der Berufskrankheiten i. N. von W. A. Obuch, Moskau.)

(Bei der Redaktion eingegangen am 25. März 1925.)

Unser Material besteht aus 38 Beobachtungen, welche im Institut an Arbeitern vom Gießereifach gemacht worden sind. Die Arbeiter kamen ins Institut nach der Arbeit. Während der Nacht wurden verschiedene Beobachtungen an ihnen angestellt. Außerdem wurden noch 226 Gießarbeiter in verschiedenen Ambulatorien des Moskauer Gesundheitsamts untersucht.

Die 38 Arbeiter, die die Klinik passierten, waren 28 Gießer (Modellmacher, Former, Trockner u. a.), 7 Schmelzer, 3 Zapfenmacher.

Wir haben mit Arbeitern hauptsächlich von mittlerem Alter (25 bis 45 Jahren) zu tun gehabt. 5 Arbeiter sind mehr als 25 Jahre im Fach tätig, 3 sogar mehr als 35. Älter als 45 Jahre waren 7 Mann, und älter als 50 Jahre 3; von den letzteren arbeitete einer nur 1 Monat. Alle Arbeiter, mit nur zwei Ausnahmen, hatten schon in ihrer Anamnese das Gießfieber mehr oder weniger oft und von verschiedener Intensität. Einer, der vorher kein Gießfieber hatte, arbeitete erst seit 8 Tagen und war nur bei 4 Güssen anwesend. Er betrat den Gießraum nur dann, wenn er Material herbeischaffen mußte. Er berichtete, daß der Aufenthalt im Gießraum bei ihm einen süßlichen Geschmack hervorrief. Nach Schluß der Arbeit hatte er schlechten Appetit, erhöhten Durst und fühlte eine leichte Ermüdung. Ein anderer Gießer (ein Formenmacher, der 17 Arbeitsjahre hinter sich hatte) erinnert sich nicht, Gießfieberanfälle gehabt zu haben; doch bei näherem Befragen stellte es sich heraus, daß er öfters beim Gießen süßen Geschmack im Munde hatte, Schwäche, Schwindel und Übelkeit fühlte. In beiden Fällen haben wir eine abortive Form des Gießfiebers vor uns. Von den wirklichen Gießern erkranken 82%, von den Neben- und Hilfsarbeitern etwa 65%. Wenn es eine Immunität gibt, ist sie sehr selten. Scheinbare Immunität ist teils durch schlechtes Ge-

dächtnis, geringe subjektive Empfindlichkeit, besonders gute Arbeitseinrichtungen bedingt.

Das Wetter hat eine wichtige Bedeutung. Feuchtes Wetter ist dem Gießfieberausbruch besonders günstig. Bei feuchtem Wetter werden die Zinkoxydnebel sozusagen „nach unten herabgedrückt". Diese empirische Beobachtung findet eine wissenschaftliche Erklärung: Die Zinkoxyddämpfe sowie auch alle anderen basischen Metalloxyde sind mit negativer Elektrizität geladen; daher besitzen sie eine hohe Fähigkeit, Feuchtigkeit anzuziehen und sich mit Nebelbläschen zu umhüllen. Die beschwerten Nebelpartikel können demnach nicht so leicht durch die Ventilation aufgesogen werden. Die Feuchtigkeit soll auch die Oxydation der Zinkdämpfe und ihre Umwandlung in Zinkoxyd (ZnO) begünstigen. Ob eine individuelle Verschiedenheit in der Reaktionsfähigkeit der Organismen gegen Metalldämpfe existiert, und ob diese Verschiedenheit den Gesetzen der Immunität entspricht, das sind offene Fragen. K. B. Lehmann konstatiert die Tatsache, daß Arbeiter, die zu dem Gießen nach langer Zwischenpause zurückkehren, viel öfter und schwerer erkranken, und daß sich mit der Zeit eine gewisse Anpassung an das Gießfieber ausbildet. Das hindert ihn jedoch nicht, die Existenz einer wirklichen Immunität zu verneinen. Unser klinisches Material erlaubt auch in dieser Frage einen kleinen Beitrag zu liefern. Vor allem interessierte uns die Frage, wieviel Zeit zwischen der Beteiligung beim Gießprozeß und dem Beginn der Vergiftung vergeht. Von 26 untersuchten Arbeitern gelang es, die bestimmte Antwort zu erhalten, daß der erste Gießfieberanfall bald nach dem ersten Gießen begann, bei 13 Arbeitern im Laufe des ersten Monats, bei 2 Arbeitern — nach mehreren Monaten (12 bis 18), bei 4 anderen aber erst nach Verlauf von 13, 20, 27 und sogar 35 Jahren. Also große Unterschiede!

Ferner beklagen sich manche Arbeiter, daß selbst die Respiratoren sie von den fast täglichen Fieberanfällen nach dem Gießen nicht schützen können, besonders im Winter. Manche erkranken nur beim „großen" und nicht beim „kleinen" Gießen; es gibt aber auch solche, denen zuweilen „kleines Gießen" Fieber verursacht. Manche Arbeiter sind sogar gezwungen, wegen zu großer Empfänglichkeit und starker Erkrankung das Gießfach zu verlassen.

Das typische Bild des Gießfiebers ist einförmig und entfaltet sich in folgender Weise. Schon während der Arbeit erscheint schlechter Appetit (manchmal auch vollständiger Verlust desselben), nicht selten erhöhter Durst. Der Arbeiter fühlt Müdigkeit, die manchmal bis zum Gefühl der Zerschlagenheit vorschreitet, allgemeine Gedrücktheit, Druckschmerzen auf der Brust, Schläfrigkeit und Gähnen; manchmal tritt auch trockener Husten ein. Nach 4 bis 6 Stunden gesellt sich zu diesen Symptomen, die sich langsam steigerten, Fieber. Es tritt zunächst Frostgefühl auf, welches von den Füßen höher und höher steigt und bald in einen starken Schüttelfrost übergeht. Es dauert 1 bis $1\frac{1}{2}$ Stunden (in schwereren Fällen auch bis 3 Stunden). Der Schüttelfrost ist manchmal so stark, daß der Kranke sich mit allem, was er nur zum Erwärmen hat, bedeckt und sich doch nicht zu erwärmen vermag. Der Schüttelfrost

wiederholt sich oft anfallsweise und nach jeder Pause beginnt er mit neuer Kraft. Das kann sich bis drei- bis viermal wiederholen. Nach dem Schüttelfrost beginnt das Hitzegefühl, die Temperatur erreicht Grade von 37,5° bis 40° C und noch mehr. Die Hitze, die einige Stunden andauern kann, geht gegen Morgen in starken Schweiß über. Im Verlauf des ganzen Anfalles fühlt der Kranke Reißen in allen Gliedern und rheumatische Schmerzen im ganzen Körper, Muskel- und Kopfschmerzen, ein Geräusch in den Ohren, Trockenheit im Munde und der Kehle, Übelkeit, manchmal tritt auch Erbrechen sowie Durchfall ein. Öfters erscheint besonders starkes Druckgefühl in der Brust, Husten usw. Von den objektiven Symptomen beobachtet man Pupillenerweiterung, Hyperämie der Konjunktiven, der Kehle und des Gesichts[1]. Im Harne findet man Zucker, oft Hämatoporphyrin sowie auch Urobilin. Der Zuckergehalt im Blute ist bedeutend erhöht (Hyperglykämie). Manchmal beobachtet man Vergrößerung der Leber. Am Morgen bleibt ein Gefühl der allgemeinen Schwäche und Zerschlagenheit, der Unlust zu Arbeit nach; meistens aber überwinden die Arbeiter dieses Abspannungsgefühl und gehen zur Arbeit. Nicht selten dauert der krankhafte Zustand zwei bis drei Tage und noch länger. Ich führe einen typischen Fall an:

Tichonoff, 23 Jahre alt. Seit 2 Jahren Gießer. In den ersten Monaten nur leichte Belästigungen bei der Arbeit (süßer Geschmack, leichte Schwäche), erst später Fieberanfälle. Am Tage des Gusses war das Gießen um 3 Uhr beendet. Er ging dann ins Institut. Schon unterwegs fühlte er Kälte in den Füßen, die er nicht erwärmen konnte und Frostgefühl im ganzen Körper. Mit diesen Klagen und mit einem leichten Kopfschmerz wurde er ins Institut aufgenommen.

Status praesens. 7 Uhr abends: Frösteln im ganzen Körper. Der Patient klagt über Schweregefühl im Kopfe; das Abendessen schlug er aus. Starke Hyperaemie der Konjuktiven. Pulszahl 98; Blutdruck: maximal — 130, minimal — 60 mm Hg; Temperatur 38° C.

7 Uhr 30: Das Frösteln verstärkt sich. Gähnen, Schläfrigkeit.

8 Uhr abends. Frösteln. Starke Pupillenerweiterung; Lichtreaktion — normal. Trockenheit im Munde; die Zunge ist trocken. Erschwerte Atmung. Übelkeit. Die Leber kann man durchfühlen; sie ist schmerzhaft. Die Milz ist nicht fühlbar. Puls 98; Temperatur 38,5°; Atmungszahl 28.

8 Uhr 30. Kopfschmerz — stärker. Die Glieder sind kalt. Trockenheit im Munde. Leichter Husten. Keine Übelheit mehr. Das Kältegefühl geht von den Füßen nach oben.

9 Uhr. Husten. Pupillenerweiterung. Kopfschmerz. Allgemeine Schwäche. Atmungszahl 30; Temperatur 38,8°. Es ist ihm schwer, vom Bett sich zu erheben.

10 Uhr abends. Starker Kopfschmerz. Der Kranke wirft sich unruhig im Bette umher. Erschwerte Atmung. Bei jedem Sprechversuch beginnt immer der Husten und der Kopfschmerz hat sich verstärkt. Die Leber kann man zwei Fingerbreite unter den Rippenrand durchfühlen. Die Milz ist nicht fühlbar. Darmregion — schmerzhaft. Die Herztöne etwas gedämpft. Lungen normal. Atmungszahl 20; Temperatur 40° C.

11 Uhr abends. Der Kranke schwitzt (was bis zum Morgen dauert); Temperatur 39,2°.

Später, während der Nacht, wurde die Temperatur niedriger und um 6 Uhr morgens fiel sie bis 38°.

7 Uhr morgens. Kopfschmerz, allgemeine Schwäche, Zerschlagenheit, Müdigkeit, Gesichtsbleichheit und Konjunktiven-Hyperaemie. Schnupfen.

---

1) Seltener haben wir gesehen: Besinnungslosigkeit, Phantasmen, Tremor, Reflexsteigerung.

Die Leber und Milz sind nicht tastbar, die Leberregion ist jedoch schmerzhaft. Puls 72; Atmungszahl 19; Temperatur 37°.

11 Uhr. Allgemeine Schwäche, Kopfschmerz und Schweregefühl. Der Patient kann nicht sitzen. Herztöne gedämpft und schwach. Pupillen normal. Temperatur 36,6°. Während des ganzen Tages fühlte der Kranke Schwäche und Schweregefühl im Kopf. Dieselbe Erscheinungen am nächsten Tage, aber im geringeren Grade. Am vierten Tage verließ der Patient, noch nicht ganz hergestellt, das Institut.

Harnuntersuchung. I. Portion (abends nach der Aufnahme) Sp. Gew. 1032; Reaktion sauer; kein Eiweiß; kein Indican; schwache positive Reaktion auf Urobilin; Diazoreaktion negativ; Aceton und Acetessigsäure nicht vorhanden.

II. Portion (morgens). Spez. Gew. 1025. Im übrigen dasselbe. In der ganzen Harnmenge die Haematoporphyrinreaktion klar ausgesprochen.

Blutuntersuchung.

Abends des ersten Tages:	Morgens am dritten Tage:
Haemoglobin 72%	Haemoglobin 90%
Erythrocyten 4120000,	Erythrocyten 4300000,
Leucocyten 7,650,	Leucocyten 11400,
Leukocytenformel:	Leukocytenformel:
N 45% L 50% E 1%,	N 64% L20% E 2%,
Übergangsformen 4%	Übergangsformen 14%,
Anisocytosis,	

Zuckergehalt im Venenblute am Abend des ersten Tages nach Bang 0,142%.

Nicht stark ausgeprägte Fälle von Gießfieber sind von keinem auffallenden Fieberzustand begleitet und beschränken sich nur auf ein Gefühl von Schwäche und Zerschlagenheit. Jedoch auch bei diesen Formen zeigen die Arbeiter fast immer Frösteln und Schwitzen. Die fieberlosen Anfälle können mit fieberhaften wechseln und umgekehrt. Von 38 in der Institutsklinik beobachteten Fällen wurden nur 8 von großen Fieberanfällen begleitet. Die meisten Kranken hatten fieberlose Anfälle, die jedoch von sehr schwerem Unwohlsein und fast immer von mehr oder weniger starkem Frösteln begleitet waren. Temperaturerhöhung wurde entweder gar nicht beobachtet oder nicht über 37,3° C.

Es ist sehr interessant, zu notieren, daß warme Bäder nach der Arbeit dem Fieberanfall vorbeugen können. Das ist eine so konstante Erscheinung, daß wir gezwungen waren, den aufzunehmenden Gießern keine Bäder zu verordnen, um einige Beobachtungen ausführen zu können, andernfalls dem Anfall unzweifelhaft vorgebeugt worden wäre. Es scheint, daß es sich hier um eine verstärkte Perspiration handelt, welche sich nach dem Bade entwickelt und der Akkumulierung der Toxine in für die Vergiftung genügender Menge verhindert.

Wenn wir jetzt zur Analyse der Veränderungen in den einzelnen Organen und Organsystemen übergehen, müssen wir sagen, daß die Kürze der Zeitperiode uns nicht immer genügend war, die nötigen Untersuchungen auszuführen; deswegen ist unser Material in dieser Hinsicht bei weitem nicht erschöpfend.

Als ein objektives Zeichen der Funktion des Herz- und Gefäßsystems muß man Puls und Blutdruck betrachten. Die Pulsbeobachtung ergab keine bedeutenden Abweichungen von der Norm. Ein wenig größere Veränderungen fanden wir bei Messung des Blutdruckes. Hier kommt während des Krankheitsanfalles, sowohl des fieberhaften so auch des

fieberlosen, eine Erhöhung der maximalen und minimalen Druckhöhe mit der Vergrößerung der Amplitude vor, wobei diese Schwankungen 5—20 mm erreichten.

Der Blutdruck während eines Anfalles von Gießfieber bei 6 Arbeitern:

Abend			Morgen		
Maximal	Minimal	Amplitude	Maximal	Minimal	Amplitude
135	95	40	110	65	45
125	80	45	110	66	44
125	65	60	115	60	55
105	65	40	100	72	28
133	73	60	128	80	48
145	70	75	125	65	60

Diese Änderungen sind jedoch so unbedeutend, daß man ihnen kaum eine besondere Beachtung schenken kann. Daher können wir denken, daß die Gießvergiftung mehr indirekt (z. B. durch Temperatursteigerung) auf das Herz und Gefäßsystem einwirkt.

In den Atmungsorganen treten als subjektive Erscheinungen erschwerte Atmung, Schweregefühl in der Brust, paroxysmaler Husten — manchmal mit Ausscheidung klebrigen schwarzen Sputums — hervor. Objektiv ist außer etwas trockener Heiserkeit nicht viel zu bemerken. Diese Erscheinungen gehen öfters sehr rasch vorüber. Wir könnten aber viel stärkere Störungen erwarten, weil das Eindringen der Metalloxydnebel und des Staubes hauptsächlich auf diesem Weg vor sich geht. Die Metalldämpfe, in unmittelbare Beziehung zu dem Epithel der Atemwege tretend, können seine Anätzung und Proteinzerstörung verursachen, was — wie wir später sehen werden — bei der Gießvergiftung die Hauptrolle spielt. Das subjektive Unwohlsein und der paroxysmale Husten können wahrscheinlich den reflektorischen, vom Epithel der Atemwege ausgehenden Einwirkungen zugeschrieben werden.

Über die Störungen des Verdauungsapparates weiß ich dem oben Gesagten nichts Besonderes beizufügen.

Die Funktionen der Nieren werden bei der Gießvergiftung gar nicht gestört. So haben wir niemals weder Eiweiß noch Formelemente der Nieren im Harn gefunden. Doch zeigt seine Zusammensetzung deutliche Störungen des Gesamtstoffwechsels an. In 12 von den 20 untersuchten Fällen haben wir erhöhte Urobilinmenge, in 8 Fällen Indican gefunden. Wenn wir auf Hämatoporphyrin untersuchten, so haben wir es fast immer gefunden. Dies ist eine Tatsache, die weitere Ausarbeitung verdient. In 8 Fällen wurde in der Abendportion des Harns Zucker in meßbaren Mengen gefunden. Manchmal zeigte sich Zucker auch in der Morgenportion. Dieser Befund, der in unseren Fällen nicht selten war, kann auf die Störung der filtrierenden Funktion der Nieren oder auf Veränderungen in der Verwandlung des Glykogens hinweisen.

Wenn es sich um die erste Erscheinung handelte, so hätten wir keine Hyperglykämie finden sollen; wir fanden sie aber fast regelmäßig in 15 Zuckerbestimmungen im Blute nach Bang bei Gießarbeitern, welche nach dem Gießen zur Nacht in das Institut kamen. Die Resultate sind folgende:

Zuckergehalt im Blute nach Bang.

(Norm von 0,11—0,12%.)

1. 0,14%	6. 0,155%	11. 0,105%
2. 0,16%	7. 0,126%	12. 0,133%
3. 0,134%	8. 0,138%	13. 0,142%
4. 0,138%	9. 0,180%	14. 0,185%
5. 0,134%	10. 0,110%	15. 0,199%

Alle Untersuchungen mit zwei Ausnahmen ergaben eine Steigerung des Zuckergehaltes im Blute. Von den beiden Ausnahmen bezieht sich der eine auf einen Arbeiter, der in einem von dem Gießraum isolierten Zimmer arbeitete, der andere auf einen Arbeiter, der in der Klinik gar keine Gießfiebersymptome aufwies.

Die Zuckermenge stand mit der Intensität der Gießvergiftung in keinem Zusammenhang. So wurde der größte Zuckergehalt im Blute (0,199) bei einem Arbeiter gefunden, welcher im Institute keine Temperatursteigerung zeigte, dagegen war bei dem Arbeiter, welcher die größte Temperaturerhöhung zeigte (40° C), der Zuckergehalt nur 0,142.

Es liegt nahe, die Hyperglykämie durch Leberschädigungen verursacht anzusehen, denn andere fieberhafte Krankheiten (Malaria, Pneumonie) bedingen viel seltener Glykämie und Hyperglykämie. In der Tat fanden wir dreimal stabile Lebervergrößerungen bei unseren Arbeitern, einmal in einem Falle von schwerem Gießfieber, im Anfall auch Vergrößerung (2 bis 3 Finger unter den Rippenbogen), die aber am nächsten Tag verschwand. Übrigens sind geringe Lebervergrößerungen nicht allzusicher objektiv nachweisbar.

Eine indirekte Bestätigung finden wir in einem Falle von schwerem Gießfieber, wo wir eine akute Vergrößerung der Leber (2 bis 3 Finger unter dem Rippenrande) und ihre starke Schmerzhaftigkeit fanden. Diese Erscheinungen verschwanden am nächsten Tage und die Leber kehrte in ihren normalen Zustand zurück. In drei Fällen wurde mehr stabile Lebervergrößerung konstatiert. In anderen Fällen konnten wir keine objektiven Veränderungen in der Leber während des Fieberanfalles beobachten, doch erscheinen diese Veränderungen nicht immer in einer für die objektive Untersuchung zugänglichen Form.

Eine indirekte Bestätigung der schädlichen Wirkung der Gießvergiftung auf die Leber stellt auch ein, bzw. öfteres Auftreten von Lebererkrankungen bei Gußarbeitern dar. So haben wir unter 111 der ersten Gruppe von 226 untersuchten Arbeitern in 11 Fällen eine chronische Lebervergrößerung beobachtet. Bei einer anderen Gruppe von 115 Gießern, die aber keine unmittelbare Berührung mit dem Gießen hatten, fanden wir eine chronische Lebervergrößerung nur in 2 Fällen. Auch in der Anamnese der ersten Gruppe nehmen Lebererkrankungen eine ziemlich hohe Stellung ein. In 4 Fällen von Gießfieber wurde auch eine Milzvergrößerung konstatiert.

Über Blutveränderungen haben wir folgendes festgestellt:

An erster Stelle können wir häufig anämische Zustände notieren. Das zeigt sich in dem Faktum, daß sich die Menge der Erythrozyten

in 9 Fällen weniger als 4 000 000 und in 17 Fällen von 4 000 000 bis 5 000 000 darstellte. Der Hämoglobingehalt nach Sahli hält sich in den meisten Fällen in niedrigen Zahlen: in 14 Fällen — weniger als 80 vH, in 10 Fällen unter 70 vH und in 4 Fällen — weniger als 60 vH. In 9 Fällen wurde eine Anisozytose und in 1 Falle Poikilozytose gefunden.

Die Leukozytenzahl hält sich meistens in den höheren Normalwerten: in 8 Fällen schwankte sie von 7 bis 8 bis 9 Tausend, in 6 Fällen war sie mehr als 9000, wobei in 3 Fällen die Leukozytose mit der Schwere der Gießvergiftung zusammenfiel. In anderen Fällen konnte man keinen Parallelismus feststellen. In den Schwankungen der Leukozytenmenge am Morgen und am Abend ist es schwer, eine bestimmte Regel zu finden. Mehr konstant war der Lymphozytengehalt, dessen Menge im Blute in 11 Fällen über 40 vH, davon in 4 Fällen mehr als 50 vH betrug.

Die Zahl der Eosinophilen hält sich in Normalgrenzen; nur in 4 Fällen ging sie bis 6 vH und noch mehr hinauf. Die Menge der Mononukleären und transitorischen Formen ging in 4 Fällen über 3 vH hinaus.

Die Blutuntersuchungen ergaben also Anämie und Tendenz zur Hyperleukozytose, ob daran mehr das Zink, Ernährungsmomalien, Schwerarbeit, Hitze schuld sind, bleibt weiter zu erforschen.

Zur Theorie des Gießfiebers kann ich noch nichts wesentlich Neues beibringen. Wie K. B. Lehmann gezeigt hat, genügt chemisch reines Zink als Erkrankungsquelle. Dabei enthält die Luft kein Zinkmetall oder Zinkhyperoxyd, sondern nur Zinkoxyd; den größten Wert lege auch ich auf die feinste Verteilung und dadurch ausgezeichnete Eindringungsfähigkeit des ZnO in die Luftwege. Die Ähnlichkeit der Wirkung von Quecksilberdämpfen (Kisskalt), die nicht oxydiert, sondern als Metall eingeatmet werden, ist auffällig. Daß auch andere Metalle in feinster Verteilung ähnlich wirken können, ist wahrscheinlich, nur ist die Gelegenheit dazu selten gegeben. Ältere Angaben über Eisen- (Thibaut) und Kupferarbeiter (Blandet und Reboulleau) werden viel bezweifelt, Kölsch hat indes neuerdings Kupfer mit Sicherheit als Ursache von Metallfieber beschrieben.

Die zuerst von Lehmann vorsichtig diskutierte Hypothese daß möglicherweise das Gemeinsame aller dieser Erkrankungen in einer Proteinvergiftung durch Epithelschädigung in den Respirationswegen bestehe, ist mir durchaus sympathisch. Denn die Gießfiebersymptome ähneln tatsächlich durchaus denen bei der Resorption fremder Eiweißkörper (Resorptionsfieber, Transfusionsfieber, Aufsaugen der Hämatome, Fieber bei Seruminjektion, bei Verbrennung usw.). Hier wie beim Gießfieber tritt bald Immunität, bald Anaphylaxie als Erfolg wiederholter Giftzufuhr ein. Doch wäre es verfrüht, aus solchen Analogien auf Gleichheit der Ursachen zu schließen — Tierversuche müssen hier weiterführen.

Auch beim Gießfieber finden wir eine stürmische Temperaturreaktion, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, manchmal (wenn auch selten!) Zuckungen, Besinnungslosigkeit, schwierige Atmung, Lufthunger, Druckgefühl in der Brust, paroxysmaler Husten, das Gefühl von Kompression im Kehlkopf, Frösteln, spastischer Zustand im Magen und Darm. Alle diese Er-

scheinungen sind mit Erregung der glatten Muskulatur, vasomotorischer und anderer Nervenzentra verbunden und haben mit den Erscheinungen des typischen anaphylaktischen Shocks bei Versuchstieren, des bronchialen Asthmas bei Kürschnern und mit Serumkrankheit eine große Ähnlichkeit.

Literatur.

K. B. Lehmann, Arch. für Hygiene, Bd. 72, 1910.
Kißkalt, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 7, 1912.
Kölsch, Journal of industrial Hygiene, 1923, Bd. 5.

Studien zur Kenntnis der Eigenschaften von Diphtherie-Toxin- und Antitoxin-Gemischen.

II. Über den Einfluß der Temperatur und des Lagerns auf Diphtherie-Toxin-Antitoxin-Gemische.

Von

Privatdozent Dr. **Hans Schmidt** und Dr. **Wilhelm Scholz.**

(Aus dem Institut für experimentelle Therapie „Emil von Behring", Marburg a. d. Lahn [Direktor: Prof. H. Dold].)

(Bei der Redaktion eingegangen am 17. April 1925.)

Das Auftreten zu starker Reaktionen in vereinzelten Fällen bei der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie mit Toxin- und Antitoxingemischen (T.A.) ließ an die Möglichkeit einer Zersetzung des Präparates denken. Eine solche Zersetzung, die sich in einem zu hohen Gehalt an freiem Di-Gift äußert, könnte — eine sonst einwandfreie Herstellung vorausgesetzt — bedingt sein 1. durch die Einwirkung großer Kälte, 2. durch den Umstand, daß das Präparat noch zu frisch und daher noch nicht ausgereift ist, sodaß es beim Lagern giftiger wird, und 3. durch Lagern in zu starker Verdünnung. Wir sind diesen Möglichkeiten experimentell nachgegangen und wollen darüber in folgendem kurz berichten.

I. Der Einfluß von Kälte und Hitze auf T.A-Präparate.

Bereits v. Behring, dem wir das erste T.A.-Präparat zur aktiven Immunisierung verdanken, hatte beobachtet, daß große Kälte unter Umständen ungünstig auf die innere Zusammensetzung von T.A. einwirken kann. Diese Beobachtung wurde nicht veröffentlicht, jedoch im hiesigen Institut mündlich überliefert. Das Auftreten ungewöhnlich starker Reaktionen auf Einspritzungen von T.A., das strenger Kälte ausgesetzt war, hatte von amerikanischer Seite einige experimentelle Versuche zur Folge.

Benjamin White und Elliot Robinson[1]) stellten fest, daß die Einwirkung von Temperaturen von 10° F (= — 12° C) und weniger während 6 Stunden und länger eine vermehrte Giftigkeit des T.A. infolge freiwerdenden Toxins bewirkte.

Mary B. Kirkbridge und Jessie E. Dow[2]) konnten jedoch nach den üblichen Methoden bei T.A.-Präparaten keine Zunahme der Gift-

1) Journ. of Americ. med. Assoc. 1924, 82, 1675.
2) Journ. of Americ. med. Assoc. 1924, 82, 1678.

wirkung infolge Trennung des Toxins von dem Antitoxin beim Einfrieren feststellen. Dagegen wurde von John F. Anderson und George F. Leonhard[1]) wiederum eine Steigerung der Giftigkeit durch Einfrieren beobachtet. Sie prüften die Wirkung der Kälte auf eine 3fach tödliche[2]) T.A.-Mischung und fanden erhöhte Giftigkeit nur, wenn das Gemisch 0,3% Trikresol enthielt, nicht aber, wenn die gleiche Mischung vor dem Einfrieren mit Chlorbutanol oder Chloroform versetzt war oder überhaupt keine Konservierungsmittel enthielt.

Da die genaue Kenntnis der Haltbarkeit von T.A.-Präparaten für die Praxis der Schutzimpfung von erheblicher Bedeutung ist, so haben wir die Einwirkung extremer Temperaturen, wie sie sowohl als Kälte wie als Hitze bei der Lagerung in Betracht kommen könnten, einer eingehenden Prüfung unterzogem. Wir wählten dazu verschiedene über- und unterneutralisierte T.A.-Gemische und zwar solche, die durch langes Lagern und wiederholte Neueinstellungen jede Gewähr für Konstanz ihrer Wirkung boten, sowie solche, die frisch hergestellt waren. Ein genau neutralisiertes T.A. flockt, wie wir in unserer I. Mitteilung über die Eigenschaften der Di-T.A.-Gemische zeigten, mit der Zeit aus, und man hat dann kein einheitliches Gemisch mehr, sondern eine feste aus Toxin-Antitoxin bestehende Phase in einem bezüglich der immunisierenden Wirkung indifferenten Medium. Zwar lassen sich die Flocken durch Schütteln wieder weitgehend dispergieren, doch sind die immunisierenden Eigenschaften dieser Suspensionen anderer Art; wir werden auf sie in einer späteren Mitteilung zurückkommen. Jedenfalls eignen sich genau neutralisierte T.A.-Gemische wegen ihrer Flockung nicht für die Untersuchungen, die dieser Arbeit zugrunde liegen. Wir können nur sagen, daß die Toxin-Antitoxinbindung in den Flocken mit der Zeit immer fester wird und gegen Temparatureinflüsse völlig widerstandsfähig zu sein scheint.

Das bei unseren Versuchen benutzte unterneutralisierte T.A.-Präparat, das sog. „T.A. VII“, war durch langes Lagern ausgereift und hatte in 1 ccm 300 Ln Giftüberschuß. Die Präparate „T.A I“ und „T.A. II“ waren verschieden stark überneutralisierte T.A.-Gemische, die gleichfalls lagerreif und in ihrer Wirkung konstant geworden waren. Mit diesen T.A.-Präparaten wurden nun folgende Versuche angesetzt:

Je eine Probe der T.A.-Mischungen wurde je 5 Stunden lang 1. im Wasserbad einer Temperatur von 40—45° C ausgesetzt, 2. in einer Wasser-Eismischung bei 0° gehalten, 3. in einer Kältemischung gefroren und 4. bei Zimmertemperatur von 23° C aufbewahrt. Die Kältemischung schwankte zwischen — 15° C bis — 5° C, stieg aber nicht während der Versuchsdauer über — 5° C. Nach der 5stündigen Einwirkung der verschiedenen Temperaturen wurden sämtliche Proben auf Zimmertemperatur gebracht und bis

1) Ibidem 1679.

2) Anmerkung: Die ursprüngliche Prüfungsvorschrift in Amerika verlangte, daß das T.A.-Gemisch 3 L+Dosen Gift im ccm enthielt und so weit neutralisiert war, daß die subkutane Injektion von 1 ccm ein Meerschweinchen nicht krank macht, während bei einer Einspritzung von 5 ccm ein Meerschweinchen nicht vor dem zehnten Tage Lähmungen bekommt und schließlich stirbt. Letzthin wird in Amerika meistens eine T.A.-Mischung benutzt, die in 1 ccm nur $^{1}/_{10}$ L+-freies Gift enthält.

zur Prüfung belassen. Versuch I. Geprüft wurde T.A. I und T.A. II original und ferner in einer Verdünnung, die so gewählt war, daß die zu injizierende Originalmenge von 0,4 ccm in 1 ccm Volumen war. Als Verdünnungsflüssigkeit diente NaCl-Lösung ohne Carbolzusatz. Außerdem wurde als Kontrolle Original-Frankfurter Testserum genommen, das 10fach mit Glycerin-NaCl-Lösung aus Trockenserum hergestellt war und das Diphtheriebouillontestgift Nr. 281, dessen indirekter Giftwert $L+ = 0{,}44$ ist.

Die erste Prüfung geschah so, daß von allen der Einwirkung obiger Temperaturen ausgesetzten T.A.-Präparaten je 0,1 ccm intrakutan bei Meerschweinchen eingespritzt wurde. Das Ergebnis war negativ. Es ergab sich kein Unterschied im Vergleich zu den bei Zimmertemperatur gehaltenen Kontroll-Proben. Das Testgift 281 des Versuches wurde mit Testserum und das Testserum des Versuches mit Testgift im Intrakutanversuch ausgewertet mit dem Ergebnis, daß das bei 40° C gehaltene Gift eine geringe Abschwächung erfahren hatte.

Bei der zweiten Prüfung setzten wir zu dem überneutralen T.A., soviel Gift hinzu, als der Menge der zugesetzten Antitoxineinheiten entsprach, um das Ausgangsgift zurückzuerhalten. Auf diese Weise hofften wir einen meßbaren Toxinüberschuß zu erhalten in Fällen, wo Kälte oder Hitze das Antitoxin geschädigt hatten.

Der Versuch mißlang, da auch die Kontrolle durch den Giftzusatz giftiger als das Ausgangsmaterial geworden war. Wenn man also durch Zusatz einer bestimmten Menge AE zu einem Di-Gift ein T.A.-Gemisch gemacht hat, so kann man nicht dadurch, daß man soviel Gift zusetzt, als der AE-Menge entspricht, das Originalgift wieder erhalten, sondern die Mischung weist eine höhere Giftigkeit auf. Diese Tatsache hängt aufs engste mit den Umlagerungen zusammen, die in einem T.A.-Gemisch mit der Zeit vor sich gehen, und auf welche wir weiter unten zurückkommen werden.

Ein weiterer Versuch wurde mit T.A. VII und T.A. II so angesetzt, daß je eine Probe von 10 ccm 5 Stunden lang bei + 40°, + 23°, 0° und — 5° C gehalten wurde. Hernach wurden alle Proben auf Zimmertemperatur gebracht und einige Tage (Wochen) später geprüft.

Die Prüfung geschah diesmal einfach so, daß je 1 ccm der T.A.-Mischung auf 100 g Meerschweinchengewicht subkutan gegeben wurde, wobei die bei Zimmertemperatur von 23° aufbewahrten Röhrchen als Kontrollen dienten. T.A. II wurde 12 Tage und T.A. VII 3 Wochen nach dem Versuch der Prüfung unterzogen.

Das Ergebnis der Prüfung gibt die folgende Tabelle:

Tabelle I.

	— 10° bis — 5° C	0° C	23° C	40° C
T. A. II Ms. No.	9061	9060	9035	9034
(3 ccm subkutan injiziert) Tod nach Tagen	26	17	14	17
T. A. VII Ms. No.	9090	9089	9088	9087
(2 ccm subkutan injiziert) Tod nach Tagen	16	14	6	5

Was läßt sich aus diesem Ergebnis folgern?

Zunächst sehen wir bei T.A. VII, daß das Tier 9088, das 2 ccm subkutan bekommen hatte, nach 6 Tagen starb. Das Meerschweinchen war etwas über 300 g schwer und erhielt in den 2 ccm T.A. VII 600 L_n = 300 + m[1].) Diese Dose entsprach also ungefähr der 1 L + Dose und der Tod nach 6 Tagen war zu erwarten. Dasselbe gilt für das Meerschwein Nr. 9087, das nach 5 Tagen starb. Der Unterschied ist zu gering, um daraus schließen zu können, daß die 5stündige Einwirkung von 40° das Antitoxin geschädigt hat, sodaß dadurch der Tod früher eintrat. Es ist für uns aber zweifellos, daß eine Erwärmung von 40° — 45°, die viele Tage und Wochen hindurch einwirkt, wie das bei ungünstiger Lagerung der Präparate in den Tropen vorkommen könnte, eine Abschwächung des Antitoxins zur Folge haben kann und damit eine Steigerung der Toxizität des T.A. Aber diese Steigerung bleibt bei Verwendung der geringen Dosen, die zur Immunisierung genommen werden, unter der Gefahrenschwelle.

Die Einwirkung der Kälte ist jedoch in obigem Versuche sehr deutlich, aber nicht im Sinne einer erhöhten Giftigkeit des T.A.-Gemisches, sondern die längere Lebensdauer der sonst gleich behandelten Tiere würde eher darauf schließen lassen, daß hier eine Toxinschädigung eingetreten ist.

Bei den T.A. II-Prüfungen starben alle Meerschweinchen unter dem Bilde des Marasmus. Lähmungen wurden nicht beobachtet. Meerschweinchen Nr. 9061, welches das der größten Kälte ausgesetzte T.A. II bekam, lebte am längsten. Wir sehen also auch hier keine Steigerung der Toxizität, sondern eher das Gegenteil: Das Toxin scheint geschädigt zu sein und die Giftwirkung des T.A.-Gemisches herabgesetzt.

Unsere Versuche bestätigen daher nicht die Beobachtungen von White und Robinson sowie von Anderson und Leonhard und erlauben uns nicht, anzunehmen, daß Kälteeinwirkung auf T.A.-Gemische eine Zerstörung des Antitoxins und dadurch ein Freiwerden von Toxin zur Folge hat. Worauf die in Amerika beobachteten, oben erwähnten starken Reaktionen zurückzuführen sind, müssen wir dahingestellt sein lassen. Es ist nicht unmöglich, daß bei ganz frisch angesetzten T.A.-Mischungen die Verhältnisse anders liegen. Wir machten einen dem obigen entsprechenden Versuch mit einem T.A., das kurz vorher durch Versetzen von 1 ccm Di-Gift Nr. 350 mit 2 AE hergestellt war, und fanden allerdings im Intrakutanversuch bei den Proben, die bei 40° und — 5° C 6 Stunden lang gehalten waren, einen geringgradigen stärkeren Ausfall der Hautreaktion im Vergleich mit den Proben, die bei 0° und 23° gehalten waren. Aber bei solchen frischen Mischungen von Toxin und Antitoxin ist immer zu berücksichtigen, daß die Verbindung der beiden Komponenten automatisch zu einem langsamen Anstieg der Giftigkeit, d. h. zu einer Vermehrung des freien Toxins führt. Wie wir uns das erklären können, werden wir weiter unten zu erörtern versuchen.

Wir hatten bei den Gefrierversuchen oft die Beobachtung machen können, daß die gleichzeitig angesetzten Kontrollen von reinem Serum und reinem Gift nicht fest wurden, während sämtliche T.A.-Mischungen

1) 250 + *m* ist die tödliche Dosis für 1 Meerschweinchen bei indirekter Bestimmung. Die Erfahrung hat gelehrt, daß 1 + *m* Wert = 2 L_n Wert ist.

sehr bald fest erstarrten. Wir nahmen zunächst an, daß in T.A.-Mischungen die Toxin-Antitoxinverbindungen die Neigung haben, sich in fester Form abzuscheiden, wie man das ja bei streng neutralen Mischungen als Flockung beobachten kann. Flocken treten aber im allgemeinen[1]) nicht auf, wenn eine der beiden Komponenten im Überschuß vorhanden ist. Trotzdem könnte man auch hier an die Abscheidung einer dispersen Phase denken, deren Verteilungsgrad noch zu groß ist, um sichtbar in die Erscheinung zu treten, aber doch genügend groß, um zu bewirken, daß die feinen ultravisiblen Teilchen der Toxin—Antitoxinverbindungen als Kristallisationskeime zur Eisbildung dienen. Wir haben deshalb dem Gefriervorgang erhöhte Aufmerksamkeit zugewandt und einige Versuche angestellt, von denen 2 Protokolle hier wiedergegeben sind.

Die in der folgenden Tabelle (Tab. II) zusammengestellten Proben (gleiche Volumina) waren in Uhlenhuthschen Präzipitationsröhrchen 5 Stunden lang einer Kälte ausgesetzt, die zwischen — 10° und — 5° C schwankte. Weitere Einzelheiten gehen aus dem Protokoll hervor. Für jede Probe waren 2 Röhrchen genommen.

Auffallend war, daß ein Tropfen Giftzusatz zu dem Serum, sowie umgekehrt 1 Tropfen Serumzusatz zu dem Gift das Gemisch erstarren ließ, obwohl Serum und Gift allein unter gleichen Bedingungen flüßig blieben.

Die obige Annahme, daß es sich um eine Submikronenbildung von Toxin-Antitoxin handelt, die als Keime für die Eisbildung dienen, erweist sich als unhaltbar im Hinblick auf das Versuchsergebnis im letzten Röhrchen obiger Reihe, wo ein Tropfen Tetanusantitoxin das gleiche bewirkte. Es wäre unseres Erachtens eine sehr gezwungene Annahme, in dem Tetanusserum Normal-Antitoxine gegen Diphtherie als Ursache für den Erstarrungsprozeß anzunehmen. Wahrscheinlich ist der Vorgang kolloidchemisch zu erklären durch eine Dispersitätsvergröberung der Globulinphase des Serums, die — obwohl unter der Sichbarkeitsgrenze — doch genügt, um die Eiskristallbildung auszulösen. Dafür spricht auch der Versuch, den die weiter unten befindlichen Protokolle und Tabellen

Tabelle II.

Di-Test Gift 281	Di-Test Serum 34	Di-Serum 845	Di-Serum 845 + 1 Tropfen Di-Gift 281	Di-Gift 281 + 1 Tropfen Di-Serum 845	T. A. II Original	Di-Gift 281 + 1 Tropfen Tetanus-Ser.
— —	— +[2])	— —	+[3]) +[3])	+ +	+[4]) +[4])	+ +

1) Über Ausnahmen werden wir später berichten.

2) In diesem Röhrchen befand sich zufällig eine Filtrierpapierflocke, die als Keim zur Eisbildung gedient hat.

3) Nach dem Auftauen war das Serum flockig. Die Flocken hatten keine Neigung, beim Schütteln in Lösung zu gehen.

4) Beim Gefrieren kommt es zu einer deutlichen Abscheidung von reinem Eis im oberen Teil des Röhrchens, während nach unten zunehmende Braunfärbung auftritt. Dieser Konzentrationsunterschied bleibt beim Auftauen bestehen, um sich erst nach längerer Zeit durch Diffusion auszugleichen. Leichtes Schütteln nach dem Auftauen gibt dem Röhrchen sofort wieder das gleiche Aussehen wie vor dem Gefrieren.

(Tab. 3) wiedergibt, bei dem 1 Tropfen Nährbouillon statt Bouillongift genommen wurde Bei diesem Versuch war die Temperatur 4 Stunden lang auf 10° gehalten worden mit dem Ergebnis, daß mit Ausnahme einer Probe Testserum Nr. 34 alles mehr oder weniger schnell gefror. Die Zahl der Kreuze soll zunehmende Geschwindigkeit des Erstarrens andeuten. Bei dem Testserum 34, das 10fach normal ist, muß berücksichtigt werden, das es durch Lösung von Trockenserum mit einer ca. 60%igen Glyzerinwasserlösung hergestellt wurde.

Tabelle III.

Ergebnis der 4stündigen Einwirkung von — 10° C.

Di-Gift 281	Di-Test Serum 34	Di-Serum 725	Di-Gift 281 + 1 Tropfen Di-Test-Serum 34	T. A. II Original	Di-Gift 281 +1 Tropfen Tetan.-Ser.	Di-Serum725 + 1 Tropfen Nährbouillon
+ +	++ —	++ ++	++ ++	+++ +++	++ ++	++ ++

Das T.A.-II-Gemisch brauchte die kürzeste Zeit und das reine Gift Nr. 281 die längste Zeit, um fest zu gefrieren.

Wir haben nun sowohl das Di-Gift 281 vor und nach dem Gefrieren und Wiederauftauen geprüft wie auch das Di-Testserum 34 und konnten folgendes feststellen:

Das Di-Gift 281 hatte vor dem Einfrieren L + = 0,44. Nach dem Wiederauftauen wurde 0,44 ccm + 1 AE subkutan ohne Reaktion vertragen. (Meerschw. Nr. 9734). Das Gefrieren bei — 10° C, hat denmach zu einer bedeutenden Giftabschwächung geführt.

Das Testserum Nr. 34 hatte in dem Röhrchen, das nicht gefror, den Titer unverändert bewahrt (Meerschwein 9733). Die andere Probe, die aus unbekannten Gründen (Staubpartikelchen?) erstarrte, zeigte beim Wiederauftauen eine Flockung. Die gleiche Giftmenge, die das vorher 10fache Serum neutralisierte, tötete mit dem wieder aufgetauten Serum das Meerschweinchen (Nr. 9745) nach ca. 24 Stunden. Das Antitoxin hat demnach ebenfalls durch das Gefrieren eine bedeutende Abschwächung erlitten. Auch White und Robinson hatten Trübungen nach dem Wiederauftauen ihrer T.A.-Mischungen beobachtet, die sie auf die Trennung und Ausfällung des Antitoxins beziehen. Anderson und Leonhard betonen, daß in T.A.-Mischungen, die mit gereinigtem Antitoxin hergestellt waren, niemals eine Zunahme der Giftigkeit nach dem Gefrieren zu beobachten war. Enthielt das T.A. jedoch in der Wärme eingeengtes Serum und als Konservierungsmittel Phenol oder Trikresol, dann kam es stets zu einer Abschwächung des Antitoxins und dadurch zur Steigerung der Giftigkeit. Nun wissen wir, daß Phenol eine besondere Tendenz zu Eiweißfällung besitzt, weswegen ja der Zusatz zu Serum mit aller Vorsicht unter Schütteln und unter Benutzung einer Glyzerin-Karbolmischung geschieht, während (säurefreies) Chloroform diese Eigenschaft nicht besitzt. Dementsprechend hatte Einfrieren einer mit Chloroform versetzten oder überhaupt kein Konservierungsmittel enthaltenden T.A.-Mischung in den Versuchen von Anderson und Leonhard auch keine Giftzunahme bewirkt.

Kurz zusammengefaßt können wir also feststellen:

Sowohl reines Serum wie reines Bouillon Di-Gift erstarren unter dem Einfluß von Gift bezw. Serum.

Festes Erstarren, das stets von einer kolloidchemischen Entmischung begleitet ist, ist eine Vorbedingung dafür, daß eine durch Kälte bedingte Schädigung überhaupt auftritt. Eine solche Schädigung betrifft beide Komponenten, sowohl das Antitoxin wie das Toxin. Aber da das Antitoxin relativ stärker geschädigt wird, als das Toxin, andererseits in einem T.A.-Gemisch der Quantität nach das Toxin überwiegt, so ist möglich, daß ein T.A.-Präparat unter den Einfluß der Kälte in der Tat toxischer werden kann. Dieses ist jedoch nur zu befürchten bei T.A.-Präparaten, die frisch angesetzt sind, und bei denen die Toxin-Antitoxinbindung durch Lagern noch nicht genügend gefestigt ist.

Bei alten, ausgereiften T.A.-Präparaten besteht keine Gefahr, daß ein Einfrieren die Toxizität vermehrt; wenigstens erreicht eine ev. Steigerung der Giftigkeit nicht einen Grad, der irgendwie gefährlich werden könnte. Immerhin sollte im Interesse der Stabilität der T.A.-Präparate jedes Erstarren durch Kälte vermieden werden, und aus dem gleichen Grunde muß gefordert werden, daß die T.A.-Präparate unverdünnt zur Versendung gelangen. Die nötigen Verdünnungen sind erst kurz vor dem Gebrauche zu machen. Bei überneutralisiertem T.A., wie es in Deutschland in letzter Zeit fast ausschließlich zur Immunisierung benutzt wird, ist die Möglichkeit, daß durch Kälteeinwirkung freies Gift entsteht, als ausgeschlossen zu betrachten, wenn man das Präparat bis zur Konstanz hat ausreifen lassen.

II. Die Bedeutung des Lagerns für die Haltbarkeit von Di-Toxin-Antitoxin-Gemischen.

Die Wichtigkeit der „Reifung“ eines T.A.-Gemisches ist weiter oben schon mehrfach betont worden. Hier soll dieser Reifungsvorgang, der beim Lagern stattfindet, näher untersucht werden.

Wird zu einer gewissen Di-Giftmenge soviel Antitoxin zugesetzt, daß pro ccm ein bestimmter Überschuß an freiem Toxin vorhanden ist, so zeigt sich bei einer Nachprüfung einige Wochen später, daß die Menge freien Toxins größer geworden ist. Diese von v. Behring erstmalig beobachtete Tatsache wurde später auch von Busson und Löwenstein[1]) festgestellt.

Folgendes ist ein Beispiel für diese Steigerung der Giftigkeit:

Das unterneutralierte T.A.-Präparat VII. Op. Nr. 62 war am 1. V. 1920 neu eingestellt worden, sodaß ein ccm höchstens 300 L_n Dosen freien Toxins besaß. Bei der Intrakutanprüfung auf 300 L_n bekam das Meerschweinchen zwar eine deutliche Reaktion, aber keine Nekrose.

Eine Nachprüfung am 8. VII. 1920 also ca. 9 Wochen später ergab; bei der Prüfung auf 300 L_n eine deutliche Nekrose.

Das T.A.-Gemisch war also giftiger geworden und mußte daher erneut mit einer gewissen Antitoxinmenge versetzt werden. Derartige Verschie-

1) Centralbl. f. Bakt. I. O. 1921, 86, 572. Ferner Löwenstein: Wien. med. Wochenschrift 1923, Nr. 12/13.

bungen nach der toxischen Seite hin werden im Laufe der Zeit bei immer wieder erneuter Einstellung geringer, und schließlich kann das Präparat als konstant angesehen werden, d. h. innerhalb eines nicht zu lang bemessenen Zeitraums, währenddem es verbraucht werden muß, kann es als praktisch unveränderlich gelten. Das T.A.-Gemisch ist „gereift“.

Man sollte nun denken, daß eine solche Verschiebung nach der toxischen Seite hin, bei überneutralen T.A.-Gemischen nicht vorkommen könnte. Aber selbst hier, wo doch von vornherein ein Antitoxinüberschuß vorhanden ist, treten solche Veränderungen auf, wie folgendes Beispiel zeigt: Das am 6. VII. 1923 neu eingestellte überneutrale T.A.-Gemisch I Op. Nr. 8 wurde am gleichen Tage geprüft. Ein Meerschwein erhielt 0,4 ccm subkutan und starb nach 30 Tagen unter Lähmungserscheinungen.

Die Tatsache, daß trotz Überneutralisierung des T.A.-Gemisches doch nach längerer Zeit der Tod des Meerschweinchens eintritt, wobei Lähmungserscheinungen auftreten, aber auch ausbleiben können, ist für das Verständnis der T.A.-Wirkung sehr wichtig. Der Umstand, daß hier der Tod erst nach 30 Tagen eintrat, zeigt, daß das Präparat in der gleichen Dosis für den Menschen zu Immunisierungszwecken zulässig ist. Eine Nachprüfung nach etwa 4 Wochen (am 8. VIII. 23) ergab, daß jetzt die gleiche Menge von 0,4 ccm, einem Meerschwein subkutan einverleibt, das Tier nach 7½ Tagen unter dem typischen Zeichen der Di-Giftwirkung tötete.

Dem Präparat mußte also erneut Antitoxin zugesetzt werden, da es giftig geworden war.

Welche Veränderungen haben sich nun in den T.A.-Gemischen vollzogen? Betrachten wir zunächst den letzteren Fall, so haben wir eine Di-Giftmenge, die mit soviel Antitoxin versetzt worden war, daß freies Antitoxin im Überschuß blieb Es müssen demnach alle Antitoxin bindenden Fähigkeiten des Di-Giftes völlig abgesättigt worden sein; man müßte annehmen, daß das Gemisch ungiftig ist; außerdem ist Antitoxin noch im Überschuß vorhanden. Trotzdem tötete 0,4 ccm dieser Mischung nicht nur bei der sofort nach ihrer Herstellung erfolgten Prüfung in 30 Tagen, sondern 4 Wochen später tötet die gleiche Dosis schon nach 7½ Tagen unter typischer Toxinwirkung.

Um dies zu erklären, müssen wir zunächst berücksichtigen, daß jede Immunisierung durch T.A. darauf beruht, daß die Toxin-Antitoxinbindung im Organismus langsam wieder aufgespalten wird — wie und wodurch das geschieht, wissen wir noch nicht — und daß das auf diese Weise in Freiheit gesetzte Gift die Immunisierung bewirkt. Die Aufspaltung geschieht langsam. Das freiwerdende Gift übertrifft niemals den Schwellenwert, den das Tier auch ohne Antitoxin symptomlos vertragen kann. Die Immunisierung findet dementsprechend langsam statt und erreicht erst nach vielen Wochen und Monaten ihr Maximum. Dieser Zeitpunkt ist abhängig von der Festigkeit der Toxin-Antitoxinbindung und die Höhe der Immunisierung hängt von der Menge der in dem Komplex vorhandenen Giftbindungseinheiten ab (durch den Lf-Wert des Giftes bestimmt.) Warum es nun doch zu Lähmungen kommen kann und warum schließlich das Meer-

schweinchen stirbt, ist schwierig zu erklären. Auf jeden Fall darf man annehmen, daß die Fähigkeit des Organismus, den Toxin-Antitoxinkomplex aufzuschliessen, mit der Zeit zunimmt, sodaß schließlich ein Zeitpunkt eintritt, in dem die Aufschließung zu schnell erfolgt. (Überempfindlichkeit?) Es kommt zu einer überschwelligen Toxinwirkung, vielleicht auch zu einer Summationswirkung, der das Tier erliegt. Wir kommen in einer späteren Mitteilung noch einmal auf diese Spätwirkung zurück, möchten aber hier schon betonen, daß es unseres Erachtens gefährlich werden kann, wenn man die Injektionsmenge des an und für sich ungiftigen festgebundenen Toxin-Antitoxins über ein gewisses Maß ansteigen läßt. Wenn man sich auch auf diese Weise den Tod des Tieres nach 30 Tagen erklären kann, so muß der bei der Nachprüfung eintretende Tod nach $7\frac{1}{2}$ Tagen Ursachen haben, die nicht in dem Aufschließungsvermögen des tierischen Organismus liegen, sondern zweifellos in dem T.A.-Gemisch selbst. Zwei Möglichkeiten liegen vor:

1. Der Antitoxinüberschuß hat sich durch weitere Bindung verringert, ist aber noch in Spuren vorhanden. Das Gemisch besteht demnach aus T.A.-Komplexen + etwas freiem Antitoxin. Die durch das freie Antitoxin bedingte passive Immunisierung hält nicht so lange vor, wie im ersten Falle. Die Vorgänge, denen das obige Tier am 30. Tage erlag, machen sich hier früher bemerkbar, so daß der Tod früher eintritt. Diese Möglichkeit möchten wir jedoch ablehnen, weil sich auf diese Weise nicht erklären ließe, daß man mit einem neutralen Gemisch immunisieren kann, ohne daß ein so früher Tod an Di-Giftwirkung beobachtet wird.

2. Das gesamte freie Antitoxin ist verschwunden und Di-Toxin frei geworden.

Schon bei der ersten Möglichkeit, daß sich der Antitoxinüberschuß nur vermindert — und das ist im Anfang der Entwickelung zweifellos der Fall, — müssen wir annehmen, daß die Toxin-Antitoxin-Verbindungen trotz anfänglicher Absättigung im Laufe der Zeit nach Antitoxin anzulagern und mehr oder weniger fest zu binden vermögen.[1]) Mit anderen Worten: Toxin bindet Antitoxin nur in erster Annäherung analog einer monomolekularen chemischen Reaktion, etwa wie $NaOH + HCl = NaCl + H_2O$. In Wirklichkeit wird im Laufe der Zeit mehr Antitoxin gebunden.

Mit dieser Annahme hätten wir zwar eine Erklärung für den weiteren Antitoxinschwund, aber noch nicht für das Auftreten freien Giftes. Um dies zu erklären, greifen wir zu folgenden Annahmen, die wir hoffen, in einer späteren Mitteilung ausführlich begründen zu können. Unsere Annahme betrifft die Entstehung und die Eigenschaften des Diphtheriegiftes, und sei hier in ihren wesentlichen Zügen kurz wiedergegeben: Durch einen enzymatischen Prozeß wird bei dem Wachsen und Absterben der Diphtheriebazillen aus dem Pepton der Bouillon ein hoch disperser Stoff gebildet, den wir mit dem Ehrlich'schen Toxon indentifizieren möchten. Dieses Toxon erleidet mit der Zeit eine Dispersitätsvergröberung und wird

1) Auch Busson und Löwenstein neigten zu dieser Annahme (loc. cit.).

dadurch allmählich zum Toxin, dessen Giftigkeit ebenso wie die sich etwas verschieden auswirkenden giftigen Eigenschaften des Toxons mit dem Dispersitätsgrad funktionell verbunden sind. Nimmt die Dispersität weiter ab, so erhält das Toxin Toxoidcharakter. Es hat seine giftigen Eigenschaften verloren. Eine scharfe Grenze gibt es zwischen Toxonen, Toxinen und Toxoiden nicht. Toxoid kann durch peptisierende Vorgänge im Organismus wieder Toxin und Toxoncharakter annehmen, jedoch geschieht die Peptisation sehr langsam, so daß das entstehende Toxon und Toxin in bezug auf die Giftwirkung meistens (nicht immer) unterschwellig bleibt, aber trotzdem immunisierend wirken kann. Die Fähigkeit, Antitoxin zu binden, nimmt mit abnehmender Dispersität zu, wobei der Vorgang der Bindung selbst eine Dispersitätsabnahme zur Folge hat.

Die Abnahme der Dispersität von Toxon über Toxin zu Toxoid ist anfangs schnell, nimmt aber im Laufe der Zeit stetig ab, so daß das Gift stabiler wird. Je älter ein Gift ist, um so mehr enthält es Toxoide und um so weniger Toxine und Toxone. Der Prozeß der Dispersitätsvergröberung, der zum Toxoid führt, ist unter geeigneten Bedingungen reversibel.—

An Hand dieser Hypothese, die einerseits einheitliches Di-Gift annimmt, andererseits aber doch die von Ehrlich gemachten Unterschiede zwischen Toxonen, Toxinen und Toxoiden beibehält, glauben wir in der Lage zu sein, die Umwandlungen, die ein T.A.-Gemisch erfährt, folgendermaßen erklären zu können:

Ein überneutralisiertes, frisch eingestelltes T.A.-Gemisch enthält als I. Stadium

(Toxon-Antitoxin) + (Toxin-Antitoxin) + (Toxoid-Antitoxin) + freies Antitoxin.

Die im Laufe der Zeit fester werdenden Bindungen gestatten die weitere Anlagerung von Antitoxin, so daß dieses allmählich verschwindet. Die Verteilung des freien Antitoxin geschieht proportional der Bindungsfähigkeit; wir haben dann das II. Stadium:

(Toxon-Antitoxin) + (Toxin-Antitoxin) + (Toxoid-Antitoxin)

In diesem Stadium neigt das anfangs überneutralisierte T.A.-Gemisch zur Ausflockung; ob diese eintritt oder nicht, oder in welchem Grade sie eintritt, hängt wahrscheinlich von der Geschwindigkeit ab, in der das II. Stadium in das III. Stadium übergeht. Die Bindung (Toxon-A.) ist relativ locker, während die Bindungsaffinität zu Antitoxin bei den Toxoiden am größten ist. Mithin wird das an Toxon gebundene Antitoxin allmählich abgetrennt und an das (Toxin-A.) und (Toxoid-A.) gebunden werden. Das III. Stadium ist also

Toxon + (Toxin-Antitoxin)+ (Toxoid-Antitoxin)

In diesem Stadium hat das T.A.-Gemisch schon entschieden krankmachende Wirkung (Lähmungen), aber noch nicht die typische Di-Toxinwirkung. Der Teil des Diphtherietoxins, der dem Dispersitätsgrad nach den Toxonen nahe steht und daher auch das Antitoxin nicht so fest gebunden hält, wie das Toxoid resp. das Toxin, das dem Dispersitätsgrad nach den

Toxoiden nahe steht, verliert sein Antitoxin mehr oder weniger, so daß es entweder zu (Toxin-A.)-Komplexen kommt, die das Antitoxin nur noch locker gebunden halten, oder daß sogar freies Toxin entsteht. Das IV. Stadium wäre demnach

Toxon + Toxin + (Toxin-Antitoxin) + (Toxoid-Antoxin)

In diesem Stadium ist das T.A.-Gemisch toxisch geworden.

Ganz entsprechend können wir uns die Vorgänge beim unterneutralen T.A.-Gemisch vorstellen. Auch hier nehmen wir an, daß das ursprünglich gebundene Toxon sowie ein Teil des ursprünglich gebundenen Toxins frei wird und somit zu einer Steigerung der Giftwirkung führt.

Beim völlig neutralen T.A.-Gemisch flocken sämtliche mit Antitoxin beladene Toxone, Toxine und Toxoide aus. Hier wird die Bindung aller Komponenten bald sehr fest und Umlagerungen, wie oben beschrieben, sind nicht zu beobachten.

In diesem Zusammenhange ist das Danysz'sche Phänomen[1]) von besonderem Interesse.

Danysz hat beobachtet, daß die gleiche Giftmenge, die einer bestimmten Antitoxinmenge auf einmal d. h. in einer Portion zugefügt, ein neutrales Gemisch (Lo) erzeugt, bei fraktioniertem Zusatz ein stark giftiges Gemisch entstehen läßt.

Hätte Danysz sein eben vollkommen neutrales T.A.-Gemisch nach einigen Wochen wieder untersucht, so würde er es entweder toxisch gefunden haben, oder ausgeflockt. Ob Ausflockung eintritt, hängt in solchem Falle von dem Verhältnis Lo/Lf ab, wie wir das in unserer ersten Mitteilung ausführten.

Bei fraktioniertem Zusatz bildet sich zuerst ein Gemisch, das dem überneutralisierten T.A.-Gemisch entspricht, dessen Antitoxinüberschuß allmählich gebunden wird. Ein erneuter Toxinzusatz findet dann nicht mehr so viel Antitoxin frei, als zu seiner Absättigung nötig wäre. Das Gemisch behält also einen Toxinüberschuß.

Das Danysz-Phänomen ist eine Erscheinung, die man oft bei der wiederholten Einstellung von T.A.-Gemischen zu beobachten Gelegenheit hat, wobei es prinzipiell gleich bleibt, ob man zu Antitoxin das Toxin zugibt oder umgekehrt wie es bei der T.A.-Herstellung meist gebräuchlich ist.

Zusammenfassend läßt sich bezüglich des II. Teils dieser Studie (Einfluß der Lagerung) sagen, daß ein frisch hergestelltes Toxin-Antitoxin-Gemisch mit der Zeit giftiger wird. Zur Erklärung dieser Änderung wird angenommen, daß alles Antitoxin eine allmählich immer festere Bindung mit Toxoiden und Toxinen eingeht und daß gleichzeitig damit Toxone und diesen verwandte Toxine frei werden. T.A.-Präparate erfordern in gewissen Zeitabständen erneut Einstellung. Sie sind nicht eher als gefahrlos und gebrauchsfertig zur aktiven Immunisierung beim Menschen zu betrachten, als bis eine wiederholte Prüfung ihre Konstanz erwiesen hat.

---

1) Annal. de l'Inst. Pasteur 1902.

Nachtrag bei der Korrektur.

Dr. C. Siebert (Marburg) hat inzwischen, nach mündlicher Mitteilung, in unabhängigen Versuchen gleichfalls bei Di-Giften eine Herabsetzung der Toxizität durch Gefrieren beobachtet. Zum Beispiel war ein Di-Gift, das im intrakutanen Meerschweinchenversuch und bei der Flockungsprobe sich als 7fach erwies, nachdem es bei — 3° und tiefer 17—30 Minuten lang fest gefroren war, beim Wiederauftauen nur noch 1—2fach. Eine Ausflockung ließ sich nicht mehr erzielen. Ein ausführlicherer Bericht erfolgt durch Dr. C. Siebert später.

Über das Herz der Schwerarbeiter.

Von

Regierungsrat Professor Dr. **Ernst Brezina**.

(Aus dem Spitale des Vereines „Herzstation“, Wien IX, Pelikangasse [leitende Ärzte: Hofrat Prof. Dr. Hans Horst Meyer, Prof. Dr. R. Kaufmann] und dem Bundesministerium für soziale Verwaltung [Volksgesundheitsamt].)

(Bei der Redaktion eingegangen am 23. April 1925.)

Die vorliegenden, in den Jahren 1919 bis 1921 vom gewerbehygienischen Gesichtspunkte aus durchgeführten Untersuchungen hätten folgerichtig der Mitarbeit eines erfahrenen, mit der umfangreichen Literatur vertrauten Fachmannes auf dem Gebiete der Herzkrankheiten bedurft. Äußere Gründe haben dies verhindert, und es war dem Verfasser selbst nicht möglich, sich in die große, besonders aus früheren Jahrzehnten stammende Literatur vollständig einzuarbeiten. Die folgenden einleitenden Bemerkungen, welche die im Laufe der Zeit wechselnden, von verschiedenen Autoren in fast diametralem Gegensatz geäußerten Auffassungen über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Herzgröße und die Herzgesundheit betreffen, entstammen einer noch unveröffentlichten Behandlung dieser Fragen durch Professor R. Kaufmann. Diesem sei für die Erlaubnis zur Benützung und seine sonstige Unterstützung dieser Untersuchung an dieser Stelle bestens gedankt.

In älterer Zeit stehen einander zwei Anschauungen gegenüber, nach welchen das Herz entweder der Typus eines nie ermüdenden Organs ist (Spillmann[1]) oder umgekehrt durch jede, auch durch geringste physiologische Beanspruchung ermüde und geschädigt werde (Corvisart[2]). — Seitz beschreibt den Herzschwächetod der Schwerarbeiter, der mit kleinem unregelmäßigen Puls einhergehe und ohne jede nachweisbare pathologische Erkrankung des Herzens und der Gefäße, wohl aber mit starker Herzerweiterung verlaufe[3]). Er schildert damit vielleicht das letzte Stadium einer Gruppe derjenigen Fälle, bei welchen Traube[4]) als Erster Hypertonie festgestellt hatte und für deren Entstehung dieser große Kliniker in der körperlich arbeitenden Gesellschaftsklasse Alkohol, Ni-

1) und 2) zitiert nach Leyden.
3) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 11, 1873.
4) Traube, Ein Fall von Pulsus bigeminus nebst Bemerkungen über die Leberschwellungen bei Klappenfehlern. Berl. klin. Woch. 15. IV. 1872.

kotin und Schwerarbeit, in den anderen Klassen sitzende Lebensweise bei Luxusernährung verantwortlich gemacht hatte. Den Befunden Münzingers[1]), wonach das „Tübinger Herz", d. i. eine unter den Erscheinungen der Herzinsuffizienz zum Tode führende Herzerweiterung bei den Arbeitern der Tübinger Weinbauern-Bevölkerung durch Schwerarbeit entstehe, stehen die Nachuntersuchungen Mönckebergs entgegen, welcher bei einer Anzahl der im Tübinger Museum aufbewahrten Präparate von am „Tübinger Herzen" Gestorbenen die für Hypertonie sprechenden Nierenveränderungen nachgewiesen hat. Den auf großer Erfahrung beruhenden Schlüssen Leydens[2]), welcher Schwerarbeit als eine häufige Ursache von tödlich verlaufenden Herzinsuffizienzen ansah', hielt v. Schrötter entgegen, daß die Häufigkeit solcher Erkrankungen bei der ungemein großen Zahl Schwerarbeitender viel größer sein müßte, wenn die Schwerarbeit die Ursache derselben wäre.

Trotz der außerordentlichen Ausbildung der Technik der Herzgrößenbestimmung, welche wir der radiologischen Untersuchungsmethodik verdanken, und einer Reihe systemathischer wertvoller Arbeiten auf diesem Gebiete (Durig[3]), ist die Frage nach dem Einfluß der Schwerarbeit auf die Herzgröße auch gegenwärtig noch nicht geklärt. Es erscheint aber namentlich heute aus verschiedenen Gründen wünschenswert, Beziehungen zwischen Berufsarbeit und Zustand des Herzens aufzudecken. Denn sie könnten von großem Einfluß auf die Bestimmungen über Arbeitszeit und Arbeitsintensität sein, welche wir zurzeit auf objektiv nachweisbare physiologische Masse zurückzubeziehen trachten. Besondere Wichtigkeit könnten klar erkannte Einflüsse der schweren Berufsarbeit auf nicht ganz intakte Herzen gewinnen, wenn bei Ausdehnung des Berufsberatungswesens die Möglichkeit bestünde, Individuen mit solchen Herzen von der Schwerarbeit zweckmäßig fernzuhalten.

Verfasser konnte einen bereits lange gehegten Plan zur Ausführung bringen, als sich ihm die Gelegenheit bot, das Material und die sonstigen Einrichtungen des Vereines „Herzstation", Wien IX., Pelikangasse, mit gütiger Erlaubnis der ärztlichen Leitung des Vereines zu benützen, um zu untersuchen, ob sich Beziehungen irgendwelcher Art zwischen dem Zustande des Herzens und Blutgefäßsystems und der Berufsarbeit feststellen lassen.

Verfasser hat versucht, das im Archiv der „Herzstation" vorliegende Material von Krankengeschichten und Röntgenaufnahmen statistisch zu verwerten und Beziehungen zwischen Herzgröße und Beruf auf diese Weise zu finden.

Die Feststellung von Beziehungen der Herzgröße zu den Dimensionen des Körpers ist prinzipiell auf zwei Wegen möglich, durch Wägung von Leichenherzen (Müller[4]) und durch Messung an Lebenden; beide Methoden

1) Das Tübinger Herz. Deutsch. Arch. f. klin. Woch. Bd. 19, 1877.
2) Über die Herzkrankheiten infolge von Überanstrengung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 11, 1886.
3) Die Ermüdung. Das österr. Sanitätswesen Wien 1916.
4) Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. Hamburg u. Leipzig 1863.

sind nicht direkt vergleichbar. Immerhin gewinnen wir aus der Studie W. Müllers ungemein wertvolle allgemeine Anhaltspunkte und Kontrollen auch für die Verwertung der an Lebenden gewonnenen Messungsresultate.

Wenn wir berücksichtigen, daß das Herz die Maschine ist, die den Organen des Körpers die Rohstoffe für die Verbrennungen zur Erzeugung der nötigen Energie liefert, hat a priori die Vorstellung viel Wahrscheinlichkeit für sich, daß der Organismus ein um so größeres Herz hat, je größer der Energiebedarf, je größer also die Körperdimensionen sind. Proportionalität zwischen dem Gewicht des Herzens und dem seines Trägers dürfen wir jedoch nicht erwarten, da wir nicht wissen, ob Gewicht und Leistungsfähigkeit des Herzens einerseits, Gewicht und Energiebedarf des Körpers anderseits einen vollkommen gleichen Gang haben, überdies ist auch der Anteil, den verschiedene Gewebe mit verschiedenen intensivem Stoff- und Kraftwechsel an der Zusammensetzung eines Körpers nehmen, ein ungleicher.

Tatsächlich ergibt sich aus den sehr ausgedehnten Untersuchungen W. Müllers, daß den schwereren Leichen auch das schwerere Herz entspricht, daß aber keine Proportionalität besteht, sondern der relative Anteil des Herzens am Gesamtgewicht umso kleiner ist, je schwerer der Gesamtorganismus. Geringere Wärmeabgabe infolge der verhältnismäßig kleineren Oberfläche, daher relativ kleinerer Energiebedarf dürfte die Hauptursache dieser Erscheinung sein, was ja auch in der Proportionalität zwischen Nahrungsbedarf und Oberfläche (nicht Gewicht) — Rubnersches Oberflächengesetz — zum Ausdrucke kommt.

Im Gegensatz zu der großen Verläßlichkeit der Bestimmung des Herzgewichtes nach der Müllerschen Methode sind die Resultate der an Lebenden durchführbaren Methoden an sich nicht sehr genau (Perkussion, Pulpation), anderseits sind die Resultate der Messung durch die Verschiedenheit der Herzlage in nur unvollkommen korrigierbarer Weise beeinflußt.

Fremde Methoden und Befunde.

Während die alte Methode der Feststellung der Herzgröße durch Perkussion in allerdings nicht sehr genauer, doch praktisch sehr brauchbarer Weise die Herzgröße mit Bezug auf den Körper bestimmte, indem sie Beziehungen der Herzgröße zu gewissen Linien des Körpers (z. B. Mamillarlinie)feststellt, verleiten die modernen Röntgenmethoden mit ihren exakteren absoluten Zahlen vielleicht zur Überschätzung des Wertes absoluter Herzmasse.

Es gibt zwei radiologische Methoden der Herzgrößenbestimmung, die von Moritz[1]) und seinen Schülern, besonders Dietlen[2]), gründlichst und an reichem Material ausgebildete Methode der Orthodiagraphie und die viel seltener angewendete der Fernaufnahme. Diese Verfahren geben bekanntlich beim Liegenden und Stehenden gewisse, von Fall zu Fall verschiedene Differenzen, so daß nur in gleicher Lage aufgenommene

1) Münchner med. Wochenschrift 1902, Nr. 1.
2) Deutsch. Archiv f. klin. Med. 88. Bd., 1907, S. 55.

Zeichnungen miteinander verglichen werden können. Die mittels des Orthodiagrammes in der Regel bezw. gelegentlich festgestellten Maße sind: Transversaldurchmesser, Herzdiagonale, Herzlänge, Herzneigung (der von der Horizontalen und der Herzlängsachse eingeschlossene spitze Winkel), endlich der Flächeninhalt des Herzschattens. Von diesen Größen sind nur die beiden ersten fast stets mit Sicherheit festzustellen. Zur Bestimmung der Länge und Neigung muß die Lage der Herzspitze festgestellt werden, was nicht immer möglich ist, die Fläche endlich verlangt gar die Ergänzung der im Zwerchfellschatten liegenden untersten Herzgrenze, weshalb namentlich die Zweckmäßigkeit der Flächenbestimmung nicht unwidersprochen geblieben ist.

Wäre nun eines der radiologisch bestimmten Herzmaße, z. B. die Herzbreite oder Herzfläche nur von einer einzigen Variablen, z. B. dem Körpergewicht oder der Körperlänge abhängig, so wäre es leicht, Normalmaße für den Körper aufzustellen, da das aber nicht der Fall ist, sondern die Herzgröße von einer Reihe von Faktoren abhängt, so wurden vielfache Versuche unternommen, die normale Größe der Durchmesser aus einem Körpermaß unter Anwendung von Korrekturen zu konstruieren.

Wenn der durch Röntgenaufnahme gefundene Transversaldurchmesser des Herzens, also eine eindimensionale Größe mit dem dreidimensionalen Körpergewicht in Beziehung gesetzt wird, so könnte der einfache Vergleich des ersteren mit der 3. Wurzel aus letzterem nur dann angewendet werden, wenn die Herzgröße lediglich eine Funktion des Körpergewichtes wäre. Da dies, wie wir aus W. Müllers Untersuchungen wissen, nicht der Fall ist, sind wir genötigt, rein empirisch Beziehungen zwischen beiden Größen auf Grund von Massenuntersuchungen aufzustellen, werden jedoch auch hier manche, die Herzgröße beeinflußende Variable nicht mit in Rechnung ziehen können, bloß weil diese nicht exakt zahlenmäßig faßbar sind (z. B. Maße der Körpermuskulatur, variabler Füllungszustand des Herzens u. a.). Infolgedessen werden die gefundenen Werte mit nicht geringen Fehlern behaftet sein.

Versuche, feste Beziehungen zwischen den Körpermaßen und den radiologisch ermittelten Herzmaßen zu setzen, sind zuerst von Dietlen angestellt worden.

Dieser versucht zunächst den Transversaldurchmesser mit der Körperlänge in Beziehungen zu setzen, offenbar in der Absicht, lineare Größen miteinander zu vergleichen. Er sagt: „Die Herzgröße ist abhängig von der Körpergröße, sie wächst mit dieser. Das wesentlich bestimmende Moment hiebei ist aber nicht allein und nicht einmal hauptsächlich die Längenentwicklung, sondern seine Massenentwicklung, wie sie im Körpergewichte zum Ausdrucke kommt. Diese geht ja im allgemeinen mit der Längenentwicklung Hand in Hand. Wo dies aber im Einzelfall nicht zutrifft, wo bei einer bestimmten Körperlänge ein abnorm großes oder abnorm kleines Körpergewicht sich findet, da weicht die Herzgröße entsprechend nach oben oder unten ab.

Da also Dietlen selbst betont, daß die Beziehung Herzmaß-Körperlänge nur insoferne bestehe, als letztere mit dem Körpergewichte im Zu-

sammenhange steht, dürfte es einfacher sein, dieses direkt als Vergleichsgröße zu benützen und nicht die Körperlänge.

Wie Dietlen bedient sich Schieffer[1]) der Flächengröße des Herzschattens zur Beurteilung der Herzgröße. Die „Normalgröße" des Herzschattens eines Individuums von bestimmter Körperlänge berechnet er in einer wohl nicht sehr befriedigenden Weise aus der Körperlänge, indem er von dieser 50 cm abzieht und die so erhaltene Zahl in cm^2 als die für das betreffende Individuum „normale" Fläche des Herzschattens betrachtet. Dieses Verfahren kann bereits dadurch zu einem — wenn auch nicht erheblich — fehlerhaften Ergebnis führen, daß der Muskulöse mit seiner stämmigen Figur, dem breiterem Brustkorbe, dem meist stärkeren Knochenbau, im Mittel bei gleicher Körperlänge schwerer ist, als der Zartgebaute. Den Nachteil des Verfahrens hebt schon Dietlen hervor.

Bemerkt sei noch, daß die 27 ausgesprochensten „Schwerarbeiter" der Tabelle auf Seite 3409 im 92. Bd. d. D. Archivs f. Kl. Med. durchschnittlich um 3,4 cm länger, bezw. um ein 1 kg schwerer waren, als die 27 Leichtarbeiter dieser Tabelle. Die Herzfläche war um 34 cm größer. Es bestanden also gleichmäßige Unterschiede.

In befriedigender Weise hat an einem großen Material von gesunden Soldaten Haudek [1]) eine Methode der Bestimmung der Herzgröße nach dem Röntgenverfahren ausgearbeitet und festgestellt, wann ein Herz als „normalgroß" für seinen Träger anzusehen sei.

Haudek hat untersucht, welche Körpermaße etc. für die Größe des Transversaldurchmessers bestimmend sind und zu diesem Zwecke seine Herzen nach Größenklassen 1. der Körperlänge, 2. des Gewichtes, 3. der Neigung der Längsachse des Herzens, 4. der Lungenbreite und 5. nach dem Alter gruppiert. Die bedeutendsten Differenzen der Transversaldurchmesser bestanden bei der Gruppierung nach dem Gewichte, dann folgten Herzneigung und Lungenbreite. Das Alter konnte fast vernachläßigt werden, die Körperlänge ganz.

Haudek hat nun auf Tabelle 4 seiner Arbeit gezeigt, welchen mittleren Transversaldurchmesser Herzen bei bestimmter Neigung der Längsachse und bestimmtem Körpergewicht des Trägers haben. Seine Tabelle 5 zeigt die Beziehungen zwischen Transversaldurchmesser einerseits, Lungenbreite und Körpergewicht andersits. Die Variablen sind dabei in Größenklassen und zwar: Körpergewicht von 10 kg, Herzneigung von 7°, Lungenbreite von 2 cm geteilt.

Will man nun wissen, ob ein Herz für seinen Träger zu groß, normal oder zu klein ist, so muß man den gefundenen Transversaldurchmesser mit dem in der bezüglichen Gruppe der Haudekschen Tabellen vergleichen.

Haudek sagt richtig, daß ein pathologisch erweitertes Herz bloß auf Grund der durch das Röntgenbild gewonnenen absoluten Maße, ohne Rück-

1) Deutsch. Archiv f. klin. Med. 89 Bd., 1906, S. 604. 92. Bd., 1908, S. 383 u. 392.

2) Jahreskurse für ärztliche Fortbildung, Augustheft 1918. Röntgenologie. Eine Revision der Methode der röntgenologischen Herzgrößenbeurteilung.

sicht auf die sonstige Körperbeschaffenheit beurteilt, mitunter zu klein erscheinen kann.

Eigenes Untersuchungsmaterial.

Das Archiv des Vereines „Herzstation", die aus der Abteilung für Herzkranke des früheren k. u. k. Reservespitales 16 hervorgegangen ist, enthält eine ungemein große Zahl Krankengeschichten von Militärpersonen, die zur Konstatierung des Herzbefundes mit Rücksicht auf die Frage der Eignung zum Frontdienst (Befund A), zum Wachtdienst (Befund B), zum Hilfsdienst ohne Waffe (Befund C), oder zu einem Dienst (Befund D) untersucht werden mußten. Die Untersuchten hatten im allgemeinen ein Interesse daran, sich als körperlich minder qualifiziert hinzustellen, ihre Angaben über früher durchgemachte Krankheiten dürften daher recht vollständig sein, die Angaben, betreffend ausgeübte Schwerberufe sicher nicht übertrieben, da das persönliche Interesse die Leute eher dazu führen mußte, sich als von jeher zu Anstrengungen minder geeignet hinzustellen. Von diesen Leuten lagen die Krankengeschichten und Röntgenaufnahmen (Orthodiagramm oder Fernbild, öfters beides), vor; das Körpergewicht war wegen der großen Zahl der Untersuchungen nicht aufgenommen worden. Verfasser hat aus der großen Zahl der Fälle diejenigen herausgesucht, bei welchen die Aufnahme des Status und der Anamnese so vollständig war, daß sie für seine Zwecke ausreichte und hat auf diese Weise eine Sammlung von 104 Schwerarbeitern und 71 Leichtarbeitern zusammengestellt.

Außerdem war Verfasser in der Lage, durch gütige Vermittlung des Herrn Nationalrat Alois Bauer die Untersuchung von 28 gesunden Schwerarbeitern der Firma Clayton & Shuttleworth, Hofherr & Schrantz, Landwirtschaftl. Maschinenfabrik A.G. — fast durchwegs Schmieden und Schlossern — vorzunehmen, bezw. vornehmen zu lassen. Die klinische bezw. Röntgenuntersuchung dieser Arbeiter wurde in dankenswerter Weise von den Herren Dr. Oskar Kurz und Dr. Konrad Weiß (Herzstation) durchgeführt. (Partie II).

Die ganz außerordentlich große Zahl von Herzuntersuchungen, die während des Krieges vom Reservespital 16 vorgenommen werden mußte (ca. 100.000), brachte es mit sich, daß an die Feststellung einer so großen Anzahl von Einzelmaßen, wie Herzlänge, -Breite etc., oder an die Flächenbestimmung der Herzschatten (die übrigens an der Herzstation auf begründete prinzipielle Bedenken stieß), nicht gedacht werden konnte. Derartige Untersuchungen waren im Frieden möglich, nicht aber im Drange der Kriegsverhältnisse. Es mußte für die dort herrschenden Bedürfnisse die Bestimmung der Herzdiagonale und des Transversaldurchmessers genügen.

Die gebotene Raschheit der Röntgenuntersuchung erlaubte ferner nicht die Untersuchung im Liegen; es wurde im Stehen untersucht, dadurch naturgemäß die Vergleichbarkeit der gefundenen absoluten Zahlen mit denen der Moritz-Schule eingeschränkt.

Um mit anderen Untersuchungen wenigstens einigermaßen vergleichbare Zahlen zu erhalten, wählte Verfasser als Basis für seine Untersuchungen

den im Stehen gewonnenen Transversaldurchmesser, umsomehr, als auch Haudek seine Berechnungen auf diesen gegründet hatte.

Da innerhalb der Partie I weder in allen Fällen Orthodiagramme noch in allen Fällen Fernaufnahmen vorlagen und beide Bilder nicht die genau gleichen Maße zeigen, wurden die Fälle mit Orthodiagramm einerseits, mit Fernaufnahme anderseits für sich in je eine Gruppe vereinigt und die entsprechende Berechnung ausgeführt.

Bei dem beabsichtigten Vergleiche der Herzen der Schwerarbeiter und Leichtarbeiter der vorliegenden Sammlung hat Verfaßer das oben beschriebene Haudek'sche Verfahren modifiziert. Dieses eignet sich sehr gut für Einzeluntersuchungen, weniger für Massenuntersuchungen. Zur Beurteilung der Herzgröße ganzer Gruppen erschien Verfasser eine andere, jedoch auf Haudeks Befunden aufgebaute Methode, zweckmäßiger.

Durch Intra- und Extrapolation an Haudeks Tabelle 4 (5 kg statt 10 kg-Klassen für Gewicht, 4 statt 3 Klassen für Herzneigung, 1 cm statt 2 cm Klassendifferenz für Lungenbreite) wurde eine größere Genauigkeit der Werte dieser Tabelle erzielt. Verfasser nahm dann willkürlich einen etwa in der Mitte liegenden Wert für Gewicht und Herzneigung als „Normal-" oder richtiger „Vergleichswert" an und stellte fest, wieviel zu einem gemessenen Transversaldurchmesser unter Berücksichtigung des Körpergewichtes und der Herzneigung addiert, bezw. von ihm subtrahiert werden muß, um den Transversaldurchmesser auf das Vergleichsmaß zu bringen, mit anderen Worten: um wieviel wäre der gemessene Transversaldurchmesser größer oder kleiner, wenn sein Träger nicht die tatsächlich bei ihm beobachteten Maße (Körpergewicht und Herzneigung) hätte, sondern die des für Vergleichszwecke willkürlich angenommenen Normalmenschen. Das gewählte Körpergewicht betrug 62 kg, die Herzneigung 42°. Außerdem wurde durch Anlegen einer weiteren Tabelle festgestellt, welcher positiven oder negativen Korrektur der gemessene Transversaldurchmesser mit Rücksicht auf die gefundene Lungenbreite bedarf. Als Vergleichswert wurde dabei eine Lungenbreite von 24 cm angenommen, als Klassendifferenz 1 cm.

Tabelle I.

Reduktion der gemessenen Transversaldurchmessers auf den gemeinsamen Vergleichswert mittels derfolgenden Korrekturen (in cm).

Gewicht in kg	Herzneigung in ∢-Graden			
	> 49	43—48	35—42	< 35
40,1—45,0	+ 1,5	+ 1,2	+ 0,8	+ 0,5
45,1—50,0	+ 1,4	+ 1,0	+ 0,6	+ 0,2
50,1—55,0	+ 1,3	+ 0,9	+ 0,4	— 0,1
55,1—60,0	+ 1,2	+ 0,7	+ 0,1	— 0,4
60,1—65,0	+ 1,0	+ 0,5	— 0,1	— 0,7
65,1—70,0	+ 0,8	+ 0,2	— 0,4	— 1,0
70,1—75,0	+ 0,6	— 0,1	— 0,8	— 1,5
75,1—80,0	+ 0,4	— 0,4	— 1,2	— 2,0
80,1—85,0	+ 0,1	— 0,7	— 1,7	— 2,6
85,1—90,0	— 0,3	— 1,0	— 2,1	— 3,2

Korrekturen mit Rücksicht auf die Lungenbreite.

21,6—22,5	22,6—23,5	23,6—24,5	24,6—25,5	25,6—26,5	26,6—27,5	27,6—28,6
+ 0,4	+ 0,2	± 0,0	— 0,3	— 0,5	— 0,7	— 0,9

Ebenso gut wäre es möglich gewesen, irgendeinen extremen Vergleichswert, z. B. ein Gewicht von 80 oder 40 kg, als Herzneigung ein ausgesprochenes Steil- oder Querherz anzunehmen, denn es kam im vorliegenden Falle nur darauf an, die Transversaldurchmesser verschieden gebauter Menschen zu vergleichen und zu sehen, ob sie für ihre Träger gerade entsprechend, zu groß oder zu klein sind. Eine weitere Korrektur wurde an den gefundenen Werten noch für das Alter angebracht, indem bei über 40 Jährigen 1 mm, bei über 50 Jährigen 2 mm subtrahiert wurden.

Bei den Fällen der Partie I, deren Körpergewicht nicht bekannt war, konnte selbstverständlich eine Reduktion auf das gewählte „Vergleichsgewicht" nicht stattfinden, es wurde daher die Annahme gemacht, daß alle dieses „Vergleichsgewicht" hätten, mit anderen Worten, es wurde das Gewicht ingnoriert. Bei der großen Zahl der Fälle konnte mit Recht angenommen werden, daß die Fehler sich gegenseitig ausgleichen.

Zur Erläuterung sei folgendes Beispiel gegeben: Untersuchungsperson Nr. 758 (siehe Tabelle II) hatte einen Transversaldurchnesser von 11,2 cm, Versuchsperson Nr. 780 einen solchen von 13,0 cm. Da die erstgenannte Versuchsperson eine Herzneigung von 41° und ein Körpergewicht von 54,7 kg hatte, war nach Tabelle I der gemessene Transversaldurchmesser um 0,4 cm zu vermehren, mit Rücksicht auf die Lungenbreite zwischen 24,5 und 25,5 cm um 0,3 cm zu vermindern. Es resultiert demnach ein reduzierter Transversaldurchmesser von 11,3 cm. Bei Versuchsperson Nr. 780 muß mit Rücksicht auf das Gewicht von 74,5 kg die Herzneigung von 35°, die Lungenbreite von 36,8 und das Alter über 40 Jahren nach den nannten Tabellen eine Reihe von Korrekturen vorgenommen werden, worauf ein reduzierter Transversaldurchmesser von 11,4 cm sich ergibt. Die beiden Untersuchungspersonen haben demnach etwa verhältnißmäßig gleiche Transversaldurchnesser; diese sind etwas kleiner als der Gruppe der untersuchten 28 Schwerarbeiter im Durchschnitte entspricht, doch fallen die Maße innerhalb des mittleren Fehlers.

Für die Fernaufnahmen, bei denen der Neigungswinkel durchschnittlich nach den Messungen des Verfassers etwas kleiner erscheint, wurden die Klassengrenzen um 2° niederer gewählt; es konnte dann angenommen werden, daß die angebrachten Korrekturen den bei den Orthodiagrammen ermittelten entsprachen. Hingegen mußte, da die Lungenbreite auf dem Fernbilde größer erscheint, hier bezüglich der Korrektur umgekehrt verfahren werden.

Bei den Fällen der Partie I wurde nach einem Schema ein Auszug aus der Krankengeschichte in die Bogen eingetragen, die die Grundlage für die weitere statistische Behandlung bieten mußten.

Es wurde notiert:

Name, Alter, Beruf, vor und nach dem 14. Lebensjahr oder im Kriege durchgemachte Infektionskrankheiten, Art und Dauer des Kriegsdienstes, Granatverschüttungen, klinischer Befund, der fast nur bezüg-

Tabelle II.

Resultate der Untersuchungen an 28 gesunden Schwerarbeitern der im Text genannten Firma (Partie II).

Fort-lauf. Nr.	Name	Beruf	Alter Jahre	Körper-gewicht	Lun-gen-breite	Herz-nei-gung	Transversa durchmesser des Herzens am Orthodiagramm in cm	
				kg	cm	°	gemessen	reduziert
756	J. W.	Kesselschmied	51	62,1	25,8	37	13,4	12,6
757	E. N.	„	24	57,0	26,3	32	12,9	12,0
758	J. S.	„	23	54,7	24,8	41	11,2	11,3
759	M. T.	Schmied	66	67,6	27,3	34	13,2	11,3
760	St. W.	Steinmetz	57	67,1	25,7	32	14,0	11,7
761	A. P.	Schmied	33	70,0	27,7	41	13,0	11,7
762	F. N.	Maschinenschlosser	33	74,1	27,0	37	14,1	12,6
763	J. Sch.	Schlosser	46	59,8	26,2	41	12,7	12,0
764	J. J.	Maschinenschlosser	36	63,0	24,7	37	12,4	12,0
765	K. H.	„	43	71,8	26,5	38	13,5	12,1
766	H. W.	„	46	51,6	25,7	42	12,4	12,2
767	M. F.	Kesselschmied	45	63,0	27,8	32	12,6	10,9
768	K. S.	„	36	62,6	25,9	39	12,3	11,7
769	H. E.	Schlosser	35	57,1	25,9	41	11,8	11,4
770	G. Th.	„	25	59,3	24,4	40	12,2	12,3
771	F. W.	Eisengießer	45	61,6	25,8	40	12,3	11,6
772	R. N.	Schmied	32	52,5	24,2	33	12,8	12,7
773	A. M.	„	52	69,1	27,0	35	14,3	13,1
774	F. B.	„	37	63,9	28,4	39	13,0	12,0
775	J. R.	Kesselschmied	39	59,8	26,2	38	12,5	12,1
776	H. T.	Schlosser	32	77,7	27,5	33	14,4	11,7
777	J. P.	Kesselschmied	50	60,0	25,6	39	13,1	12,4
778	J. N.	„	47	60,2	27,0	36	13,7	13,0
779	J. K.	Schlosser	41	65,3	26,9	36	12,7	11,8
780	J. N.	Maschinenschlosser	45	74,5	26,8	35	13,0	11,4
781	A. D.	Schmied	38	69,9	26,8	35	13,3	12,2
782	F. Sch.	„	34	66,7	28,0	42	13,4	12,1
783	M. Sch.	„	34	51,5	28,3	46	11,5	11,5

lich des Herzens und der Gefäße, ev. des Nervensystems häufiger ein pathologischer war. Besonders notiert wurden endlich fallweise das Bestehen von Kyphose — Skoliose, ferner Lues, Potus, Sportbetrieb.

Aus den auf diese Weise zusammengestellten Auszügen aus der Krankengeschichte wurden die Eintragungen in die Zählkarten vorgenommen, wobei es nicht ohne ein gewisses Schematisieren abging.

Die Zählkarten wurden innerhalb der Partie I in folgender Weise gruppiert:

Einerseits wurde nach der Berufsarbeit geordnet und je eine Gruppe vos Schwerarbeitern, mittleren Arbeitern (diese war klein, da nach Möglichkeit, nur ausgesprochen schwer oder leicht Arbeitende in die Untersuchungen einbezogen wurden) und Leichtarbeitern gebildet. Zu letzterer Gruppe wurden auch die geistigen Arbeiter gezählt.

Anderseits wurden die Personen, die an Herzklappenfehler litten, desgleichen die, in deren Anamnese Granatverschüttung oder Frontdienst im Anschluß an eine im Kriege durchgemachte Infektionskrankheit

vorkam, ausgeschieden. Die letztere Untergruppierung wurde deshalb vorgenommen, weil Kaufmann mitgeteilt hat, daß im Anschluße an Granatverschüttungen und infolge von großen, nach Infektionskrankheiten durchgemachten Anstrengungen Herzerweiterungen auftreten.

Als Schwerarbeiter wurden gezählt: Bäcker, Betonarbeiter, Bergführer, Dachdecker, Dreher, Fleischhauer, Forstarbeiter, Gerber, Gießer, Heizer, Schwerkutscher, Kupferschmiede, Landarbeiter, Markthelfer, Maurer, Müller, Packer, Pflasterer, Rauchfangkehrer, Sattler, Schlosser, Schmiede, Steinarbeiter, Zimmerleute, Hilfsarbeiter, welche angaben, dauernd Schwerarbeit geleistet zu haben.

Mittlere Arbeiter waren: Anstreicher, (Maler, Lackierer), Bildhauer, Briefträger, Drechsler, Drahtweber, Glasmacher, Glasschleifer, Installateure, Hafner, Lokomotivführer, Masseure, Mechaniker, Metallarbeiter, Monteure, Köche, Taschner, Tischler, Wagner, Zuckerbäcker.

Leichtarbeiter: Buchbinder, Buchdrucker, Drogisten, Elektriker, Etuimacher, Friseure, Gastwirte, Goldarbeiter, Kaffeesieder, Kanzleidiener, Kellner, Kommis, Laboranten, Leichtkutscher, Maschinentechniker, Musiker, Schirmmacher, Schneider, Schriftsetzer, Schuhmacher, Uhrmacher, aktive Unteroffiziere, (Rechnungsunteroffiziere), Verkäufer, Zahntechniker.

Die überstandenen Infektionskrankheiten wurden durchgezählt, es ergab sich kein nennenswerter Unterschied zwischen Leicht- und Schwerarbeitern, der von Bedeutung für die Herzmaße hätte sein können.

Bemerkenswert ist, daß Herzneurose vorwiegend, Pendelherz so gut wie ausschließlich in der Gruppe der Leichtarbeiter diagnostiziert wurde. Die an sich selten vorkommende Diagnose Myodogeneratio cordis wurde etwas häufiger bei Schwerarbeitern festgestellt. Potus wurde etwas häufiger unter den Schwerarbeitern gefunden, doch war der Unterschied gering. Die absolute Zahl der sicheren Luesfälle, Kyphose-Skoliose (leichten Grades) war klein. Die Zahl der intensiv Sporttreibenden war gering.

Aus der ziemlich gleichmäßigen Verteilung dieser Momente auf die beiden Arbeitergruppen ergibt sich, daß die durch sie eventuell hervorgerufene Änderungen der Herzmaße bei der Berechnung des Mittelwertes keinesfalls von Bedeutung sein konnten.

Die am Orthodiagramm bezw. an der Fernaufnahme vorgenommenen Messungen betrafen Transversaldurchmesser (rechts und links von der Medianlinie), Herzneigung (etwas ungenau, da die Lage der Herzspitze nur indirekt aus der Konfiguration des Herzschattens festgestellt werden konnte), Lungenbreite, Distanz der Zwerchfellkuppe vom medialen Ende der Clavicula, Breite des Aortenbandes.

Von den zwei letzten Messungen wurde kein weiterer Gebrauch gemacht. Es schien zweckmäßiger, für den Zustand der Aorta die klinische Diagnose zu berücksichtigen, die neben der bekanntlich oft zu Täuschungen führenden Breitenbestimmungen der Aorta den sonstigen klinischen Befund heranzog.

Ergebnisse.

Auf Tabelle III sind die Ergebnisse der Untersuchung, soweit die Auszählung erfolgte und die Resultate von Interesse schienen, zusammengestellt. Im folgenden sind, wenn anders nicht eigens bemerkt wird, stets die Zahlen genannt, die sich auf die gewöhnlichen Fälle, ohne Herzfehler etc. beziehen.

Der Transversaldurchmesser der 71 Leichtarbeiter meines Materiales in obenbeschriebener Weise auf einen „Vergleichswert" reduziert, betrug bei den Orthodiagrammen 118,5 ± 1,1 mm. Der der 104 Schwerarbeiter 121,6 ± 1,2 mm. Die Differenz ist also weit größer als der mittlere Fehler, sie kann als sicher und nicht als zufällig gelten.

Von den zahlenmäßigen Ergebnissen interessieren in erster Linie die Transversaldurchmesser. Um eine weitere Methode anzuwenden, die die Sicherheit gewährleisten soll, daß die Unterschiede keine zufälligen sind, wurde das Material für Leicht- und Schwerarbeiter in je 2 Hälften geteilt und jede für sich ausgezählt. Bei den Leichtarbeitern ergab sich für beide Hälften völlige Gleichheit der Resultate, bei den Schwerarbeitern differierten die beiden Hälften um 1,0 mm, eine Differenz, die die Verläßlichkeit der Mittelzahl nicht in Frage stellte. Bei der Fernaufnahme waren die entsprechenden Maße 131,1 ± 1,0 und 134,3 ± 1,1, also der Unterschied ganz ähnlich groß, obwohl, wie oben erwähnt, das Material nur zum kleineren Teil dieselben Personen betrifft.

Der Transversaldurchmesser der Herzen der 28 gesunden Schwerarbeiter (Partie II), überdies Personen, die fast ausnahmslos entweder von jeder Kriegsdienstleistung enthoben gewesen waren oder den Krieg als Professionisten durchgemacht hatten, nähert sich dem der Schwerarbeiter der Partie I, stützt also das dort sich ergebende Resultat.

Aus der Untersuchung des vorliegenden Materiales ergibt sich daher, daß der Transversaldurchmesser der Herzen von Schwerarbeitern durch-

Tabelle III.

	Orthodiagramm					Fernaufnahme (170 cm)	
	Partie I				Partie II	Partie I	
	alle Untersuchten	Schwerarbeit schon in der Kindheit	viele Infektionskrankheiten überstanden	Herzfehler	Gesunde Schwerarbeiter (Zivil)	alle Untersuchten	Herzfehler
Leichtarbeiter.							
Mittl. Transversaldurchmesser in mm	118,5 ± 1,1		119,3 ± 2,8	133,0 ± 2,4		131,1 ± 1,0	146,2 ± 2,9
Zahl der Fälle . .	71		12	9		119	13
Schwerarbeiter.							
Mittl. Transversaldurchmesser in mm	121,6 ± 1,2	124,4 ± 2,3	125,6	135,3 ± 2,5	120,0 ± 1,0	134,3 ± 1,1	145,5 ± 2,3
Zahl der Fälle . .	104	9	18	14	28	139	16
Mittl. Körpergewicht kg					63,9		

schnittlich größer ist, als der von Leichtarbeitern. Die Differenz ist gering, sie beträgt bei unseren Untersuchungen 3,1 mm.

Es fragt sich nun, in welchem Sinne die gefundene Differenz zu deuten ist.

Da bei obigen Untersuchungen bei Partie I Gewichtsangaben fehlten, daher ein gleiches mittleres Gewicht der Schwer- und Leichtarbeiter angenommen wurde, so erscheint es am nächsten liegend, anzunehmen, daß die gefundenen Unterschiede der Transversaldurchmesser auf entgegen dieser Annahme bestehende Gewichtsunterschiede der Schwer- und Leichtarbeiter zu beziehen sind. Nun ergibt aber eine Zusammenstellung aus Schieffers Tabellen, daß der Gewichtsunterschied nur gering ist und daher nur einen kleinen Teil des gefundenen Unterschiedes der Transversaldurchmesser (1—1,5 mm) erklären könnte. Es bleibt daher die Frage zu beantworten, welche Bedeutung der gefundene Größenunterschied haben könnte. Bekanntlich hat Bauer[1]) bei der Besprechung der Herzgröße der körperlich schwerarbeitenden Menschen zwei Arten von Herzvergrößerung voneinander unterschieden, die Erstarkungen, bei welchen die Ventrikelwände an Dicke zugenommen haben, die Herzhöhlen von normaler Weite sind, und die dilatative Hypertrophie, bei welcher zugleich Muskelhypertrophie und Höhlendilatation besteht. In den anatomischen und experimentellen Arbeiten, welche Größenunterschiede des Herzens bei Leicht- und Schwerarbeitern behandeln, wird statt der Bezeichnung „Erstarkung" eine Bezeichnung gewählt, welche zugleich mit einer Vermehrung der Herzmasse die Teilnahme des Herzmuskels an einer allgemeinen Muskelerstarkung ausdrückt. Deshalb sprechen Dibbelt[2]) und Hirsch[3]) von muskelkräftigen Herzen und es ist daher wahrscheinlich, daß die aus den vorliegenden Messungen hervorgehenden Herzvergrößerungen der Schwerarbeiter die Auffassung rechtfertigen, daß das Schwerarbeiterherz als muskelkräftiges Herz zu betrachten ist. Wenn auch das Körpergewicht der Schwer- und Leichtarbeiter im Durchschnitte wenig differiert, so sind die gefundenen Unterschiede der Transversaldurchmesser vollkommen erklärlich, da sicher anzunehmen ist, daß in dem etwas schwereren Körper des Schwerarbeiters die Muskelmasse einen viel größeren Anteil am Körpergewicht hat, als in dem etwasleichteren Körper des Leichtarbeiters. Die vom Verfasser gefundenen Unterschiede sind so gering, daß sie die Annahme einer über das Maß der Körpermuskulaturmasse hinausgehenden Hypertrophie der Herzwände gewiß nicht zulassen.

Die Untersuchungen haben ferner zu folgender Beobachtung geführt.

Die Schwerarbeiter der Partie I, bei denen anamnestisch Schwerarbeit schon in der Kindheit erhoben worden war (9 Fälle), haben einen merklich größeren mittleren Transversaldurchmesser (124,4 mm), als die zugehörige Gesamtheit (121,1 mm).

Der Transversaldurchmesser derjenigen Arbeiter, welche mindestens 2 Infektionskrankheiten durchgemacht haben, ist, wenn es sich um Leicht-

1) Bauer und Bollinger, Festschrift der medizinischen Fakultät der Universität München für Pettenkofer 1893.

2) Arch. f. klin. Med. 64. u. 68. Bd.

3) D. Med. Wochenschrift 1917, Nr. 1.

arbeiter handelt (12 Fälle), um ein geringes (1,2 mm), wenn es Schwerarbeiter sind (18 Fälle), ganz wesentlich (5,0 mm) größer als der aller untersuchten Leicht- bezw. Schwerarbeiter der Partie I.

Mit diesen beiden Beobachtungen wird eine von Kaufmann[1]) ausgesprochene und begründete Ansicht, die für die Gewerbehygienie von größter praktischer Bedeutung ist, vollkommen bestätigt: Schwerarbeit kann die Herzgröße beeinflußen und das Herz schädigen, wenn sie in zu frühem Lebensalter beginnt, oder wenn sie ein durch Infektionskrankheiten bereits geschädigtes Herz trifft.

Bei den Herzfehler-Fällen wird die Breite des Herzschattens offenkundig durch den Herzfehler bestimmt und infolgedessen in einem Maße erhöht, die die Unterschiede zwischen Schwer- und Leichtarbeitern weit hinter sich läßt. Die absoluten Zahlen sind an sich recht gering, für eine exakte Untersuchung müßte überdies eine weitere Unterteilung nach der Art der Vitien platzgreifen. Ein gewisser Einfluß der Schwerarbeit im Sinne einer Vergrößerung des Transversaldurchmessers scheint vorzuliegen, doch genügt, wie gesagt, das Material nicht, um eine klare und sichere Entscheidung zu treffen.

Der Neigungswinkel wurde nahezu konstant bei den Schwerarbeitern etwas kleiner gefunden, eine Tatsache, die dem durchschnittlich gedrungenerem Körperbau, dem relativ kürzeren, breiteren Thorax der mit Schultergürtel und Armmuskulatur schwere Arbeit verrichtenden Menschen entspricht und auch durch fast völliges Fehlen des Pendelherzens bei dieser Kategorie Arbeiter zum Ausdrucke kommt.

Es gibt noch intensivere Arten der Muskelbetätigung, als die der besprochenen Schwerarbeiter. Dahin gehören auch gewisse Arten von Sporttreibenden, vor allem Radfahrer. Hiefür sprechen auch Schieffers Befunde, wonach der Unterschied in der Herzgröße der Schwer- und Leichtarbeiter durch intensives Radfahren verwischt und die Differenz: Radfahrer — Nichtradfahrer, weit größer ist, als die: Schwer — Leichtarbeiter. Es ist eben ein Unterschied, ob das Herz für die intensive Betätigung der Oberschenkelmuskulatur beider Beine oder bloß der einseitigen Ober- und Unterarmmuskeln aufzukommen hat.

Als Ergebnis für die praktische Gewerbehygiene könnte zusammenfassend gesagt werden:

Es besteht kein Grund für die Annahme, daß die gewöhnliche Schwerarbeit, selbst in dem vor dem Kriege üblichen Zeitausmaße zu einer Schädigung des vorher intakten Herzens führen kann, wenn sie nicht zu früh begonnen und nach dem Überstehen einer Infektionskrankheit entsprechend den Verhältnissen des Einzelfalles auch längere Zeit nach der Genesung im klinischen Sinne ausgesetzt wird.

Die Möglichkeit einer Schädigung im Sinne einer relativen Größenzunahme des Herzens erscheint jedoch gegeben, wenn die intensive Schwerarbeit noch im Schulalter oder in den ersten Jahren nach demselben aufgenommen wird, ferner dann, wenn die betreffende Person mehrere Infek-

1) Wiener Arch. f. inn. Med. I. Bd.

tionskrankheiten überstanden hat oder wenn nach Ablauf einer Infektionskrankheit Schwerarbeit geleistet wird, ehe eine völlige Erholung stattgefunden hat. Diese Momente verdienen große Beachtung in der Weise, daß jugendliche Individuen, ferner solche, die mehrere Infektionskrankheiten durchgemacht haben oder im Anschlusse an eine Infektionskrankheit die Arbeit wieder aufnehmen, einer periodischen Kontrolle des Herzzustandes bedürfen. Individuen mit Pendelherz, bezw. der damit mitunter verbundenen degenerativen Zustände, scheinen sich so wenig für Schwerarbeit zu eignen (F. Müller), daß sie aus den bezüglichen Berufen durch Auslese automatisch ausscheiden oder ihnen überhaupt fernzubleiben pflegen.

Einige Bemerkungen über die monatliche Geburtenzahl.

Von

Dr. J. Sanders,

Privatdozent an der Universität Amsterdam.

(Bei der Redaktion eingegangen am 29. April 1925.)

Seitdem bekannt ist, daß die Geburtenzahl regelmäßig abnimmt, ist das Interesse an den Gesetzen, welche die Grundlage der Geburt bilden, groß geworden. Noch größer wurde dieses, als durch den Krieg eine große Anzahl Menschen vernichtet wurde, wodurch sich die Bevölkerung in vielen Ländern verkleinerte. Es waren gerade Männer in der schöpferischen Kraft, die in diesem Weltkampf ihr Leben opferten, was sich nach dem Kriege in einer niedrigeren Geburtenzahl äußerte; falls wir einen Augenblick absehen von der Geburtenvermehrung als Folge der Heimkehr der Mobilisierten. Die Unterernährung in den zentralen Ländern vor und auch nach 1918, die danach auftretenden ökonomischen Schwierigkeiten in ganz Europa waren Ursache eines ansehnlichen Geburtenrückganges und eines geringen Geburtenüberschusses.

Nicht zu verwundern ist es denn auch, daß das Geburtenproblem sich der allergrößten Teilnahme der Biologen, Ökonomen, Hygienisten, Soziologen und Statistikern erfreut.

Auch bei uns in Holland hatte man nach dem Kriege ein großes Interesse dafür. Ich nenne hier einen im Jahre 1919 von den Antineomalthusianern gehaltenen Kongreß, und die Behandlung des Bevölkerungsproblems im Jahre 1922 in der Versammlung des Vereines für Staatswissenschaft und Statistik. Daneben erschienen viele Artikel in Zeitungen und Zeitschriften. Und im Laufe 1923 hat das statistische Amt der Gemeinde Amsterdam eine Arbeit über die Bevölkerung der Stadt herausgegeben, worin der Geburtenzahl ein wichtiger Abschnitt gewidmet ist. Schließlich hat Methorst, der Direktor des holländischen statistischen Amtes in „de Economist" 1923 eine Studie über den männlichen Geburtenüberschuß in unserem Lande veröffentlicht.

Diese außerordentlich große Interesse war für mich der Grund, etwas näher auf die monatliche Geburtenzahl einzugehen. Vor zwanzig Jahren hat Prof. Bolk in der holländischen medizinischen Zeitschrift von 1902, Teil II, Blatt 1023, eine Abhandlung geschrieben: „Zur Erblichkeit der Tuberkulose". Bolk beschreibt darin eine tuberkulöse Familie, wovon

sechs Mitglieder in der ersten Hälfte des Jahres geboren sind, 13 andere in der zweiten Hälfte. Von jenen sechs starben fünf, wovon drei sicher, eines wahrscheinlich an Tuberkulose. Die in den letzten 4 Monaten des Jahres Geborenen, waren körperlich kräftiger als die Ersten. Vom biologischen Standpunkte betrachtet, ist das charakteristische dieser Familie eine erhöhte Konzeptionsmöglichkeit in einer bestimmten Periode des Jahres, wobei die in dieser Periode konzipierten Kinder teils physisch kräftiger waren, teils widerstandsfähig genug, um einen tuberkulosen Prozeß zu überwinden; dagegen eine herabgesetzte Konzeptionskraft in einer zweiten längeren Periode des Jahres, wobei die in dieser Periode konzipierten Personen teils physisch weniger kräftig, teils zu wenig widerstandsfähig waren, um den tuberkulosen Prozeß überstehen zu können. Daraufhin stellte Bolk zwei Fragen: 1. Gibt es beim Menschen, als allgemeine oder familiäre Erscheinung eine Periode erhöhter Konzeptionsfähigkeit? 2. Wird der Widerstand des Individuums, das heißt das Maß seiner Lebenskraft, bestimmt durch die Jahreszeit, in der er konzipiert wurde; ist es für die Widerstandskraft des Individuums gleichgültig, ob er in dieser oder in jener Periode des Jahres konzipiert wurde?

Dieses Problem kann von verschiedenen Seiten betrachtet werden: vom Statistiker, aber auch vom Arzt. Der erste wird das vorhandene Massenmaterial bearbeiten müssen; der zweite wird mehr angewiesen sein auf Spezialfälle. Bolk hat nun die monatliche Geburtenzahl für Amsterdam, Waalwyk und Overschie berechnet über eine große Anzahl Jahre. In den drei Gemeinden liegt ein Geburtsminimum im Juni; ein zweites etwas weniger tiefes Minimum im November. Das Frühjahrsminimum liegt für Amsterdam im März, für Waalwyk im April und für Overschie im Februar. Das Spätsommerminimum liegt für Amsterdam und Waalwyk im August, für Overschie im September. Der Unterschied zwischen Maximum und Minimum ist am kleinsten in Amsterdam. Im übrigen ist die Geburtenkurve für die drei Gemeinden in Hauptzügen dieselbe. Durch die Wirkung sozialer Faktoren unterscheiden sie sich nur etwas in der Form. Bolk weist darauf hin, daß, um den Einfluß biologischer Faktoren näher kennen zu lernen, der monatliche Verlauf der Zwillingsgeburten untersucht werden sollte.

Soweit Prof. Bolk über die Fragen, welche für den Biolog von Interesse sind, und worin der Statistiker vielleicht etwas Licht bringen kann.

Die Arbeit Bolks ist die Veranlassung für vier andere gewesen. Broeksmit veröffentlichte in der holländischen medizinische Zeitschrift 1903 eine Studie über die monatliche Geburtenzahl in Rotterdam für die Jahre 1875 bis 1900. Auch er fand ein März- und Augustmaximum, und ein Juni- und Novemberminimum. Durch Vergleichung der Geburtenzahlen der ehelichen und der unehelichen Kinder, fand er, daß das Märzmaximum die Folge ist von der großen Anzahl Ehen im Mai, da der Märzgipfel bei den unehelichen Geburten fehlt. Das Geburtenmaximum bei den unehelichen Kindern im Mai ist nach Broeksmit die Folge der Rotterdamschen Kirmis im August. Die Betrachtungen Broeksmits über die Zwillingsgeburten haben wegen der Kleinheit der Anzahl wenig Wert.

In derselben Zeitschrift 1905 berichtigte Broeksmit einige Fehler in den ersten Publikation. Er hatte nämlich den Unterschied in der Länge der Monate nicht berücksichtigt. Nach der Korrektion kommt er zur Schlußfolgerung, daß das Frühjahrsmaximum nicht im März sondern im Februar liegt; auch für die Gemeinde Amsterdam, Waalwyk, Overschie und Boskoop. Das Herbstminimum fällt in den September. Broeksmit beweist mit den Geburtenziffern des Dorfes Pernis, daß unter Einfluß eines bestimmten Berufes in der Bevölkerung (in Casu die Fischerei) Geburtenmaxima und -minima in anderen Monaten entstehen können. Mit anderen Worten: diese können die Folge von sozialen Umständen sein. Dieses erschwert es selbstverständlich sehr, dem Einfluß eventueller biologischer Faktoren nachzugehen.

Van Eyk veröffentlichte in derselben Zeitschrift 1904 eine Statistik über die Geburten während 30 Jahren in Boskoop. Diese Statistik hat ebenso wie die von Bolk und Broeksmit den Mangel, daß die absoluten Ziffern zu klein sind. Van Eyk hat im ganzen 3600 Geburten und 722 Ehen bearbeitet. Das ist zu wenig, um sichere Resultate zu bekommen.

Kroon hat 1904 in der holländischen medizinischen Zeitschrift eine sehr wichtige Arbeit über die Geburtenzahl nach Monaten veröffentlicht. Durch das Ausschließen der Erstgeborenen und dadurch des Einflusses der etwa ein Jahr zuvor geschlossenen Ehen, bekam er eine Statistik von den Spätgeborenen nach den Monaten in Holland in den Jahren 1907—1912. Hier zeigte sich der Frühjahrgipfel ebenfalls im Februar; er war aber nicht so hoch als bei den Erstgeborenen. Das Herbstmaximum war bei den Spätergeborenen höher als bei den Erstgeborenen. Die Kurve der Spätergeborenen ist flacher, die Unterschiede zwischen Maxima und Minima sind nicht so groß als bei den Erstgeborenen. Die von Kroon mitgeteilte Geburtenstatistik aus Berlin, woraus die Erst- und Zweitgeborenen eliminiert sind, hat etwa einen gleichen Häufigkeitsverlauf wie die der Spätergeborenen in Holland.

Die folgenden Faktoren haben Einfluß auf die Geburten in den verschiedenen Monaten:

1. Die Ehen. Die Ehekurve hat einen hohen Gipfel im Mai und zwei niedrigere im August und November. Folglich erwarten wir hiervon einen hohen Erstgeburtgipfel im Februar, März und April. Kroon hat gefunden, daß 0,4 aller Erstgeborenen in dem neunten, zehnten und elften Monat nach dem Ehemonat geboren werden. Der Einfluß des Eheschlusses ist also nicht allein im neunten Monat danach zu erkennen. Die Häufigkeit der Konzeptionen hält lange Zeit an, und das Optimum soll nicht gleich unmittelbar nach der Ehe liegen.

2. Die Jahreszeiten. Hierüber ist viel geschrieben worden. Bolk nimmt für die Urform des Menschen eine Brunstzeit im Frühling an, und darum ist seines Erachtens die Frage vollkommen gerechtfertigt, ob jetzt noch Erscheinungen zu entdecken sind, die auf diese primitive Form des Geschlechtslebens weisen. Broeksmit, van Eyk und Kroon sprechen alle von einer Brunstzeit, die vielleicht bestehe. Kroon aber glaubt nicht an diese Erklärung und meint, sowohl durch die Ehen, wie durch

den Anreiz, der vom Frühling ausgeht, hinreichend die vermehrte Kohabitationslust und folglich die vermehrte Konzeption erklären zu können.

Ein anderer Einfluß der Jahreszeit ist die Wärme in den Sommermonaten. Kroon hat gefunden, daß 9 Monate nach dem heißen August 1911 die Geburtenzahl stark gesunken ist. Während 1910 und 1911 die Geburtenzahl in Berlin im Monat Mai 8,28 und 8,50 und im Mai 1913 wieder 8,73 pro 100 Bevölkerung betrug, war sie im Mai 1912 nur 7,84. In Holland war die Geburtenzahl im Mai 1911 29,6 pro 1000 Bevölkerung, im Mai 1912 27,4 und im Mai 1913 29,6; also auch hier niedriger nach dem warmen Monat August 1911. Eine gleiche Erscheinung ist in Deutschland, Belgien und Frankreich gefunden.

3. Festlichkeiten. Kirmessen, Weihnachten und anderen Festtagen wird ein großer Einfluß auf die Geburten zugeschrieben, namentlich für die unehelichen Kinder. Dies ist mindestens sehr übertrieben, um nicht zu sagen falsch. In Rotterdam ist in einem Rapport über die Aufhebung der Kirmes konstatiert, daß man nach dem Kirmesmonat August einen Gipfel für uneheliche Geburten im Mai erwarten sollte, dieser Gipfel aber tatsächlich in den April fällt. Und daß, als im Jahre 1883 die Kirmes nicht gehalten wurde, die uneheliche Geburtenzahl im Mai 1884 nicht geringer war als in anderen Jahren.

4. Religiöse Gebräuche. Das Fasten der Katholiken sollte eine niedrigere Anzahl Konzeptionen zur Folge haben. Dies ist niemals bewiesen und zum mindesten unwahrscheinlich. Ja, es gibt sogar Autore, die behaupten, daß das Essen von Fisch und Vegetabilien den Geschlechtstrieb erhöht.

5. Soziale Zustände. Dieser Einfluß ist nicht zu verneinen. In der Mähzeit und wenn die Ernte hereingeholt wird, und auch die Frauen mitarbeiten, ist die Zahl der Konzeptionen kleiner. Weressajew behauptet, daß die russischen Bäuerinnen im Sommer infolge der schweren Arbeit nicht menstruieren.

Nun können diese verschiedenen Faktoren in gleicher Richtung wirken, aber auch einander entgegenarbeiten. Um ein Beispiel zu nennen: Im Mai werden viele Ehen geschlossen. Aber daneben wird auch die Frühlingssonne und das Erblühen der Pfanzen auf die Psyche des Menschen einen wohltätigen Einfluß ausüben, was den Geschlechtstrieb erregen wird. Beide Faktoren wirken also zusammen für die Vermehrung der Konzeptionen. Im November dagegen wird der nahende Winter ungünstig wirken, trotz den vielen Ehen, welche dann geschlossen werden. Die Folge wird sein, daß der Geburtengipfel als Folge der zahlreicheren Ehen niedriger wird durch den entgegenwirkenden Einfluß des nahenden Winters.

Ich habe versucht, neue Angaben über die Geburtenzahl den Monaten nach zu sammeln. An erster Stelle betrachtete ich die Geburtenzahl in Holland während der Periode 1907 bis einschließlich 1914. Meine Statistik läuft über 265909 Erstgeborene und 1076744 Spätergeborene. Diese Geburten wurden nach den Monaten geordnet; dann der Monat auf 30 Tage berechnet und danach der Monatsdurchschnitt gleich 100 genommen. Die folgende Tabelle entstand dann.

J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Erstgeborene											
94,3	114,7	**117,6**	108,7	105,4	99,8	99,4	99,5	98,5	88,4	87,5	*86,2*
Spätergeborene											
103,3	**106,8**	102,8	100,5	99,5	95,9	96,1	99,5	102,2	99,5	*95,8*	98,1

Wir können hinzufügen, daß in diesen Tabellen nur die Lebendgeborenen begriffen sind.

Die Zahlen sind genügend groß, um sichere Konklusionen machen zu können. Man sieht, daß die Erstgeborenen einen hohen Gipfel haben im Februar, März und April, mit dem höchsten Punkte im März. Danach sinkt die Kurve schnell bis Juni, sehr langsam bis September und danach wieder schnell. Es gibt also einen Gipfel. Die Kurve der Spätgeborenen zeigt einen Gipfel im Februar; aber dieser ist viel niedriger als bei den Erstgeborenen; ein zweiter Gipfel befindet sich im September. Der Märzgipfel bei den Erstgeborenen kann zum Teil durch die große Anzahl Ehen, die im Mai geschlossen werden, erklärt werden. Wie oben schon gesagt, zeigte Kroon, daß die größte Anzahl Konzeptionen bei den im Mai Heiratenden nicht in diesen Monat fällt, sondern etwas später, so daß der Geburtengipfel nicht im Februar, sondern im März, den Höhepunkt erreicht. Der Februargipfel der Spätergeborenen ist eine Folge Sommeranfangs. Der Unterschied zwischen dem Märzgipfel der Erstgeborenen und dem Februargipfel der Spätergeborenen kann ausschließlich als die Folge der Häufigkeit der Eheschlüsse im Mai betrachtet werden. Ob der Februargipfel der Erstgeborenen die Folge des anregenden Einflusses des kommenden Sommers ist, oder auf eine frühere Brunstzeit deutet, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Das wahrscheinlichste ist, daß hier beide Einflüsse wirksam sind; wir kommen darauf noch zurück.

Die Ursache des Septembergipfels ist nicht mit Sicherheit anzugeben. Man kann wohl spekulative Betrachtungen anstellen, soziale Faktoren, Stadteinflüsse usw. heranziehen, aber es bleibt Hypothese. Aus folgender Tabelle sieht man, wie verschieden der Septembergipfel sein kann.

Geburten pro 1000 der Bevölkerung in den Perioden 1910—1919

	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Amsterdam . .	22,25	**23,81**	23,30	22,15	22,01	21,78	22,08	22,25	22,15	*21,66*	21,91	22,36
Rotterdam . .	27,31	**28,34**	27,89	26,29	26,25	26,04	26,25	25,89	26,29	*25,78*	25,92	26,01
Haag	23,30	**24,20**	23,19	21,78	22,25	22,03	21,66	22,48	23,85	22,83	*21,54*	22,66
Gemeinde über 100000 Einw	24,48	**25,75**	25,19	23,85	23,89	*23,61*	23,66	23,89	24,22	23,66	23,49	24,01
Gemeinde von 20000—100000 Einwohner . .	26,01	**27,30**	26,95	26,40	25,54	*25,07*	25,54	25,19	26,04	25,19	25,56	25,42
Das Reich . . .	27,19	**28,86**	28,60	27,63	26,60	*25,92*	26,01	26,48	27,26	26,60	26,17	26,25

Diese Tabelle ist von meinem Lehrer Prof. Saltet zusammengestellt und durch die Gemeinde Amsterdam publiziert. Die Geburtenzahl in den

drei Großstädten Amsterdam, Haag und Rotterdam ist im Frühjahr am höchsten. Amsterdam hat einen niedrigen August-Septembergipfel, Rotterdam nur ein Septembergipfelchen, während Haag einen hohen Septembergipfel hat. Wodurch kommen die Unterschiede in den drei Großstädten? Ich habe auch noch die Geburten in den großen Gemeinden, den mittelgroßen Gemeinden und dem Reiche angegeben. Überall sieht man den Februargipfel und den Herbstgipfel; und wie dieser letztere in derselben Reihenfolge immer größer wird. Man wäre versucht, zu sagen, daß der Herbstgipfel einer der ländlichen Bevölkerung ist, aber das stimmt wieder nicht für Haag mit dem hohen Septembergipfel. Müssen wir für diese Stadt eine andere Erklärung suchen? Es ist besser, zu sagen, daß wir es noch nicht gut wissen.

Hier folgen die Geburtenzahlen in Amsterdam nach den Monaten, wo wir für den Erstgeborenen einen sehr hohen Gipfel im März sehen,

Monatliche Geburten in Amsterdam in der Periode 1910—1919.
Monatsdurchschnitt = 100.

	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Erstgeboren . .	96,8	95,9	**109,4**	99,1	103,2	100,1	103,8	103,5	99,1	96,9	*93,2*	99,0
Spätergeboren .	104,1	99,5	**105,4**	97,3	99,1	*94,0*	98,8	100,1	97,3	100,4	99,1	104,9

daneben kleinere Gipfel im Mai und Juli-August. Für die Spätergeborenen finden wir einen Gipfel im März (nicht so hoch als bei den Erstgeborenen) und weiter ein Minimum im Juni und ein paar kleine Gipfel im Mai, August und Oktober mit einem höheren im Dezember-Januar. Diese Linie verläuft also sehr unregelmäßig. Wir können einen deutlichen Gipfel im Frühjahr und ein Minimum im Sommer sehen. Die Kurve für die Erstgeborenen hat noch ein sehr niedriges Minimum im November. Die kleinen Maxima und Minima in dieser Kurve entstehen vielleicht durch die niedrigen absoluten Zahlen. Diese betragen für die Erstgeborenen pro Monat etwa 3500, für die Spätergeborenen 8300. Man würde sagen, daß dies doch große Zahlen sind. Das ist aber nicht ganz richtig. Für eine Geburtenstatistik, die so abhängig ist von vielen mehr und weniger bekannten Faktoren, müssen wir mit großen Zahlen arbeiten. Auf der ersten Tabelle, der Geburten in Holland, die monatlich etwa 25000 für die Erstgeborenen und 90000 für die Spätergeborenen betrug, kann man sehen, daß die kleinen Gipfel verstrichen sind.

Den Frühjahrsgipfel will ich noch aus einem anderen Gesichtspunkte betrachten. Ich habe für Rotterdam die monatlichen ehelichen und unehelichen Geburten untersucht. Für die ehelichen konnte ich die Ziffer sammeln über die Jahre 1885—1923, für die unehelichen über die Jahre 1868—1923; so bekam ich monatlich 35000 eheliche und 2000 uneheliche. Diese letzte Ziffer ist wohl klein, aber für das Feststellen des Frühjahrsgipfel genügend. Ich bekam dann die folgende Tabelle (Monatsdurchschnitt = 100).

	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
ehelich	104,9	**108,2**	102,9	99,9	100,2	99,0	97,2	97,8	97,9	*95,6*	97,0	99,4
unehelich . . .	109,8	**110,7**	98,7	101,2	101,5	97,9	102,3	*90,0*	97,6	94,5	99,5	96,3

Man sieht hier eine Kurve für die ehelichen Geburten, die ziemlich regelmäßig verläuft mit einem Gipfel im Februar. Für die unehelichen Geburten ist die Kurve sehr unregelmäßig, was aller Wahrscheinlichkeit nach als die Folge der kleinen Zahlen anzusehen ist. Nun, das will ich hier sagen — und das ist sehr wichtig — daß ein deutlicher Januar-Februargipfel besteht, der meines Erachtens keine Zufälligkeit darstellt. Dieser Gipfel ist höher als bei den ehelichen Kindern. Nun ist es doch eigentümlich, daß Broeksmit für die unehelichen Geburten in Rotterdam in den Jahren 1875—1900 keinen Frühjahrsgipfel fand. Hier sieht man deutlich demonstriert, zu welchen falschen Schlußfolgerungen man kommen kann mit zu kleinen absoluten Zahlen. Broeksmit hatte daraus konkludiert, daß der Frühjahrsgipfel der ehelichen Geburten eine Folge der vielen Ehen im Mai ist, ohne dabei zu unterscheiden zwischen Erst- und Spätergeborenen. Für mich ist der Januar-Februargipfel der unehelichen Geburte genügend erklärt durch die bessere Gelegenheit, die im April und Mai den jungen Leuten geboten wird, um die Abende zusammen draußen auf stillen Landwegen in der Nähe der Stadt zuzubringen mit allen Verführungen, die daran gebunden sind, wozu vielleicht noch der Einfluß eines Überrestes der Brunstzeit hinzukommt. In diesem Zusammenhang habe ich hier noch eine Statistik Preußens über die Jahre 1886—1895, wo die

	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
ehelich	103,7	104,2	102,7	99,3	96,2	*93,9*	95,5	99,3	**104,9**	99,6	100,0	100,7
unehelich . . .	111,6	**116,7**	111,6	105,3	102,7	97,7	90,0	86,4	96,4	*85,0*	92,6	104,0

Kurve für die ehelichen Geburten einen Gipfel im Februar und einen höheren im September hat. Die Kurve der unehelichen Geburten zeigt wieder einen hohen Februargipfel, gleich wie in Rotterdam. Wodurch der Septembergipfel der ehelichen Geburten entsteht, kann ich nicht sagen, da ein genaues Studium des preußischen Materials dafür unerläßlich ist.

Ich will noch eine andere Tabelle hier zufügen. Wenn der Frühjahrsgipfel die Folge des erregenden Einflusses des kommenden Frühlings und der Brunstzeit ist, so müssen wir einen großen Unterschied in den Geburtenkurven bei den Völkern sehen, welche auf der nördlichen und auf der südlichen Hemisphäre wohnen. Denn wenn oberhalb des Äquators Frühling ist, ist es darunter Herbst. Die Geburtenkurven sollen also einen entgegengesetzten Verlauf haben. Gegenüber einem Gipfel in den Kurven der nördlichen Hemisphäre soll eine Einsenkung in den Kurven der südlichen Hemisphäre sein und umgekehrt.

Ich untersuchte nun die monatlichen Geburtenzahlen des Jahres 1921 oder 1922 in den Ländern: Albanien, Deutschland, Belgien, Estland, Spanien, Finland, Schottland, Griechenland, Ungarn, Letland, Litauen, Memel, Luxemburg, Monaco, Holland, Schweiz, Salvador, Guatemala, Haiti, Venezuela, Kanada, Ägypten, Japan, Englisch Indien, Österreich und die Vereinigten Staaten Nordamerikas. Von den Ländern unterhalb des Äquators war keine große Anzahl zu erhalten. Ich mußte mich zufrieden geben mit Argentinien, Chile, Uruguay, Suriname, Süd-Afrika und Australien. Infolgedessen sammelte ich 15672075 Geburten auf der nörd-

lichen und 634431 auf der südlichen Hemisphäre. Die Zahlen sind genügend groß für sichere Konklusionen. Nach der Berechnung der monatlichen Geburtenzahlen (den Monat auf 30 Tage und der Monatsdurchschnitt auf 100 gestellt) entstand die folgende Tabelle:

	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Nördliche Hemisphäre	**111,9**	110,9	**111,7**	97,1	91,4	*87,9*	90,4	95,6	103,4	100,8	103,0	95,9
Südliche Hemisphäre	98,0	99,0	97,2	*94,9*	96,2	96,8	102,0	105,4	103,8	**106,0**	103,8	97,8

Diese Statistik ist sehr wichtig. Wir sehen auf der nördlichen Hemisphäre einen Frühjahrsgeburtengipfel als Folge einer erhöhten Anzahl Konzeptionen im April, Mai und Juni. Auf der südlichen Hemisphäre kommt dieser Gipfel nicht vor. Dagegen bemerken wir einen Gipfel für diesen letzten im August-Oktober, übereinstimmend mit einem Konzeptionsgipfel im November-Januar, also wenn auf der südlichen Hemisphäre die warme Jahreszeit herrscht. Wir konstatieren aber auch einen Herbstgipfel auf der nördlichen Hemisphäre, obgleich dieser viel niedriger ist als der Frühjahrsgipfel und nur wenig über den Durchschnitt kommt. Ich glaube, daß diesem Herbstgipfel keine besondere Bedeutung beizumessen sei. Je tiefer die Einsenkung im Juni, um so höher wird der Herbstgipfel sein, da die Zahlen durch die Berechnungsmethode voneinander abhängig sind. Es war mir nicht möglich, diese Tabelle zu teilen in eine für Erst- und Spätergeborene. Trotzdem glaube ich, daß wir wohl aus dieser Tabelle schließen können, daß die warme Jahreszeit einen günstigen Einfluß auf die Zahl der Konzeptionen ausübt.

Um noch eine Stütze hierfür zu finden, habe ich berechnet, wie die Ehen auf der nördlichen und auf der südlichen Hemisphäre über die Monate verteilt waren. Es war nicht möglich, die Ehenziffern aus allen soeben genannten Ländern zu bekommen; doch sammelte ich noch etwa $1^1/_3$ Millionen Ehen auf der nördlichen Hemisphäre und 132000 auf der südlichen. Die Zahlen sind nicht sehr groß; dadurch ist die Kurve etwas unregelmäßig.

	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Nördliche Hemisphäre	91,2	107,2	*74,4*	108,2	**127,3**	94,0	84,4	75,8	102,4	116,2	122,2	96,7
Südliche Hemisphäre	88,4	*87,7*	102,3	**124,5**	98,8	101,2	98,9	92,4	105,4	103,2	93,1	104,6

Aus dieser Tabelle können wir doch etwas lernen. An erster Stelle gibt es ein Maximum Ehen auf der nördlichen Hemisphäre im Mai und ein etwas niedrigeres Maximum im November. Die Folge hiervon ist ein Geburtengipfel im Frühjahr und einer im Herbst, welcher viel niedriger ist. Der Novemberehegipfel hat keinen so hohen Herbstgipfel der Geburten zur Folge, weil es andere exogene und endogene Ursachen gibt, die die Konzeption willkürlich und unwillkürlich hemmen, nämlich der kom-

mende Winter und der geringere Verdienst. Dieselben Erscheinungen sehen wir bei der Ehekurve auf der südlichen Hemisphäre. Im April — der ist also gegen das Herannahen des Winters — haben wir da ein ziemlich großes Ehemaximum, ohne daß dies aber von einem Geburtenmaximum gefolgt wird. Dies kommt durch die hemmenden Einflüsse, die auf der südlichen Hemisphäre offenbar kräftiger wirken als auf der nördlichen Hemisphäre. Wir sehen dagegen einen zweiten niedrigeren Gipfel in den Ehekurven der südlichen Hemisphäre im September und Oktober, das ist also gegen die Zeit, daß die warme Jahreszeit beginnt. Dieses hat ein Maximum Konzeptionen im November und Dezember zufolge. Dadurch ist der Gipfel in den Geburtskurven der südlichen Hemisphäre im August-Oktober teilweise zu erklären. Die Ehekurven der Hemisphären, namentlich der nördlichen, bilden also eine Stütze für meine Meinung, daß die Konzeptionen und also auch die Geburten unter dem Einfluß des Eintritts der warmen Jahreszeit stehen.

Ich habe noch einen ganz anderen Weg versucht, um herauszubringen, ob man beim Menschen von einer Brunstzeit sprechen kann. Dem Fötalisationsprizip[1]) Professors Bolks zufolge ist die Brunstzeit bei den Menschenrassen mehr oder weniger gehemmt, vielleicht bei einzelnen Rassen wohl ganz unterdrückt. Wenn ich nun den monatlichen Geburtenzahlen bei Rassen nachgehe, die auf derselben Breite wohnen, wo der Unterschied zwischen Sommer und Winter etwa derselbe ist, so würde ich in dem Maße einen Unterschied der Geburtenzahlen in den ersten Monaten des Jahres finden, als bei den verschiedenen Rassen das Auftreten der Brunstzeit in verschiedenem Grade gehemmt wäre. Mit anderen Worten: Wenn ich eine Rasse nehme, die nicht auf derselben Stufe der Entwicklung steht wie wir, so darf ich infolge der geringeren Hemmung der Brunstzeit im April, Mai und Juni eine sehr hohe Geburtenzahl im Januar, Februar und März erwarten. Eine Rasse, die diesen Anforderungen ungefähr genügt, ist die japanische. Ich ging also der monatlichen Geburtenzahl bei den Japanern nach und verglich sie mit der unsrigen und jener der Vereinigten Staaten. Diese Geburtenziffern sind für das Jahr 1921 oder 1922 genommen; die holländischen aber für die Periode 1907/1914. Die Ziffern waren genügend groß; ich hatte etwa 2000000 Geburten in Japan, 1250000 in Holland und 1700000 in den Vereinigten Staaten. Ich kam zu dem folgenden Ergebnis (Monatsdurchschnitt auf 100 gestellt):

	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Holland . . .	101,5	**108,4**	106,7	102,2	100,7	96,7	96,8	99,5	101,2	97,3	*94,2*	95,8
Ver. Staaten .	99,4	103,8	**104,7**	103,2	109,7	98,9	99,9	100,9	101,8	97,6	95,2	*93,8*
Japan	143,3	128,6	**147,0**	76,2	75,6	*72,7*	98,3	86,1	93,3	96,2	103,8	79,9
Engl. Indien .	109,1	108,3	107,5	97,3	88,9	*84,5*	87,3	97,2	103,5	106,6	**109,7**	100,3
Ägypten . . .	**106,1**	104,5	100,3	102,9	*95,2*	98,7	96,2	100,8	99,5	95,9	97,9	98,2
Guatemala . . Salvador . . . Venezuela . . Haiti	**111,5**	105,2	96,2	104,8	95,3	95,0	*93,7*	95,6	102,8	102,7	100,3	99,2

1) Das Fötalisationsprinzip Bolks lautet: Als somatische Erscheinung ist der Mensch ein geschlechtsreif gewordener Primatenfötus. Der essentielle

Man sieht hier eine Befestigung meiner Erwartungen durch die Statistik. Die Kurve Japans zeigt in den ersten Monaten des Jahres einen sehr hohen Gipfel, der bei den Vereinigten Staaten und bei uns zwar nicht fehlt, aber doch viel weniger ausgesprochen ist.

Ich ging aber weiter. Wenn ich den Geburtenzahlen bei, nennen wir es, weniger gehemmten Rassen nachgehe, die dem Äquator nahe wohnen, wo man also von Sommer und Winter nicht reden kann wie bei uns, so werde ich da nicht einen solch großen Unterschied der Geburten nach den Monaten erwarten, wenigstens nicht einen solchen hohen Gipfel in den ersten Monaten des Jahres. Als Beispiele führe ich nun die Einwohner Englisch-Indiens, Ägyptens und des Komplexes Guatamala, Salvador, Venezuela und Haiti an. Diese Länder werden hauptsächlich von Rassen bewohnt, bei welchen die Hemmung weniger stark aufgetreten ist. Ich konnte also, wenn meine Voraussetzung richtig war, verhältnismäßig niedrige Geburtengipfel in den ersten Monaten des Jahres wie bei uns erwarten, trotz der weniger starken Hemmung. Wie man sieht, stimmt meine Voraussetzung mit der Wirklichkeit überein. Ich will nur noch erwähnen, daß die absoluten Geburtenzahlen auch bei diesen Ländern in die Hunderttausende liefen.

Nun will ich gar nicht hier von überzeugenden Beweisen reden, da ich über die Ziffer einer zu kleinen Anzahl Ländern verfügen konnte. Wohl aber glaube ich, sagen zu können, daß die Statistik der monatlichen Geburtenzahlen uns bei der Lösung der Frage der Existenz einer Brunstzeit beim Menschen helfen kann, wenn das Fötalisationsprinzip auch auf die Brunstzeit angewendet wird.

* * *

In der Zeitschrift „Genetica“ 1923, Lieferung 5—6, hat Wolda einen Artikel über „Akklimatisierung und Deklimatisierung“ geschrieben. In dieser Arbeit kommt Wolda zur Schlußfolgerung, daß die Geburtenperiodizität beim Menschen, ebenso wie bei den Vögeln, ganz und gar von biologischen und klimatologischen Einflüssen mit Ausschließung von sozialen abhängig ist. Er hat dafür das Geburtenmaterial der Gemeinde Amsterdam während der Jahre 1908—1923 untersucht (179000 Geburten) und hierbei dieselben Resultate gefunden, die er durch jahrelange Studien bei einigen Arten Singvögeln bekommen hatte.

Gegen diese Meinung Woldas, was die Geburtenperiodizität beim Menschen angeht, habe ich folgendes Bedenken:

1. Die Anzahl der Geburten, woraus er seine Schlüsse zieht, ist zu klein, um Zufälligkeiten auszuschließen. So verteilt er 886 Geburten bei Vätern unter 20 Jahren, 4282 Geburten bei Müttern unter 20 Jahren und 1092 Geburten bei Müttern von 45—49 Jahren, über die 12 Monate des Jahres, und wagt es aus diesen kleinen Zahlen weitgehende Schlüsse zu ziehen.

2. Er spricht von einem Gipfel in den Kurven, wenn eine sinkende

---

Charakter aller menschlichen Eigenschaften ist ihre Fötalität. Die menschliche Körperform ist also entstanden infolge dessen, was er „Fötalisationsprozeß“ nennt und diese These bildet das Grundprinzip seiner „Fötalisationstheorie“ der menschlichen Evolution. (Siehe weiter: Holländische medizinische Zeitschrift 1922 II, und 1923 I, und The Lancet. 10. September 1921).

Linie in einem Augenblicke etwas schneller herabsinkt, auch wenn es noch so wenig ist. Statistisch darf man in einem solchen Falle nicht von einem Gipfel reden, sogar nicht von einem relativen Gipfel. Höchstens kann man sagen, daß die Kurve sich schneller senkt.

3. Die Wirkung sozialer Faktoren wird vollkommen ignoriert; so z. B. wird die Geburtensenkung im April—Juni 1919 und die große Steigerung danach ganz der Influenzaepidemie von 1918 zugeschrieben, die dann als eine provisorische Deklimatisierung eingeführt wird. Vergessen ist hierbei der meines Erachtens bedeutenste Faktor: die Demobilisation 1918.

4. Wolda nimmt in der Kurve, die die Zahl der Wohnungsumzüge angibt, zwei Gipfel an; in Wirklichkeit sind es mehr.

5. Wolda nimmt an, daß 9 Monate nach der Eheschließung ein Kind geboren wird. Kroon aber hat bewiesen, daß das Geburtenmaximum erst 11 Monate nach der Eheschließung fällt, noch abgesehen von der Tatsache, daß nur bei 45% der Ehen die Erstgeburt innerhalb der ersten 9 Monate stattfindet.

6. Die relative Gleichmäßigkeit in der Geburtenperiodizität bei Eltern von 20—44 Jahren in Amsterdam braucht nicht die Folge einer endogenen Ursache zu sein, wie Wolda annimmt, sondern kann die Folge vom Gebrauch großer Zahlen sein, wodurch Zufälligkeiten weniger hervortreten, während die auftretenden Ungleichmäßigkeiten ober- und unterhalb dieser Altersperiode durch die zu kleinen absoluten Zahlen entstehen können.

Wolda glaubt eine Übereinstimmung zwischen Menschen und Vögeln in folgendem gefunden zu haben. Die Blüte einer Vogelgruppe ist nach ihm charakterisiert durch ein Übermaß in der Erzeugung von Männchen. Analog sollen die Frauen auf der Höhe ihrer Fortpflanzungsfähigkeit verhältnismäßig die meisten Knaben gebären. So hat er das Verhältnis der Geburten von Mädchen und Knaben in Amsterdam für die Jahre 1908—1921 festgestellt bei Müttern verschiedenen Alters wie folgt:

Bei Müttern	unter	20	Jahren	100:101
„ „	von	20—24	„	100:104
„ „	„	25—29	„	100:106
„ „	„	30—34	„	100:108
„ „	„	35—39	„	100:103
„ „	„	40—44	„	100:103
„ „	„	45—49	„	100:106.

Die Übereinstimmung, die Wolda zwischen den Verhältniszahlen der Geburten von Männlichen und Weiblichen, bei Mensch und Vogel findet, ist, soweit es Amsterdam betrifft, ziemlich richtig. Für ganz Holland aber besteht solch eine Übereinstimmung nicht. Die Verhältniszahlen sind:

Bei Müttern	unter	20	Jahren	100:104,5
„ „	von	20—24	„	100:106,6
„ „	„	25—29	„	100:105,4
„ „	„	30—34	„	100:105,3
„ „	„	35—39	„	100:103,6
„ „	„	40—44	„	100:104,3
„ „	„	45—49	„	100:104,0

In obenstehendem habe ich die bedeutendsten Bedenken genannt, die ich aus medizinisch-statistischen Gesichtspunkten gegen die Theorie Woldas habe und gegen seinen Versuch, was er bei den Vögeln gefunden hat, auch beim Menschen, speziell bei den Geburten in Amsterdam zu finden.

Ein genaueres Studium der Knaben- und Mädchen-Geburtenzahlen in Holland eröffnete mir einzelne neue Gesichtspunkte, die meine Meinung verstärkt haben, daß die Geburtenperiodizität abhängig ist sowohl von exogenen als auch von endogenen Ursachen.

Das Material, worüber meine Arbeit lauft, umfaßt die Geburtenzahlen in Holland während der Jahre 1907 bis einschließlich 1923, im ganzen eheliche lebend Erstgeborene (1907—1923):

322677 Knaben, 303826 Mädchen;

eheliche lebend Spätergeborene (1907—1923):

1168946 Knaben, 1107783 Mädchen;

uneheliche lebend Erstgeborene (1916—1923):

11614 Knaben, 11075 Mädchen;

uneheliche lebend Spätergeborene (1916—1923):

3659 Knaben, 3505 Mädchen.

Wenn wir 1000 männliche und 1000 weibliche Geburten jeder Gruppe aus der Periode 1907—1923 in Holland auf die 12 Monate verteilen, und den Monat mit 31 Tagen berechnen, dann finden wir:

	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
					Eheliche Erstgeborene							
Knaben . . .	78,9	95,0	95,8	89,8	87,0	83,4	82,5	82,4	82,2	74,9	73,9	74,1
Mädchen . . .	78,7	94,4	96,7	89,9	86,9	83,4	82,3	81,7	82,5	74,5	74,6	74,4
					Eheliche Spätergeborene							
Knaben. . . .	85,8	89,1	85,8	84,3	82,6	80,2	80,3	82,3	84,8	81,9	80,9	82,0
Mädchen . . .	86,1	88,7	86,1	84,9	82,8	79,9	80,4	82,4	84,4	81,4	80,9	82,0
					Eheliche Erstgeborene							
	78,8	94,7	96,1	89,8	87,0	83,4	82,4	82,1	82,4	74,7	74,3	74,3
					Eheliche Spätergeborene							
	85,9	88,9	86,0	84,6	82,7	80,1	80,3	82,3	84,6	81,9	80,7	82,0

Hieraus sieht man, daß bei beiden Gruppen der Unterschied zwischen der Geburtenperiodizität bei Knaben und Mädchen nicht groß ist. Die Linien decken sich ungefähr. Bei den Erstgeborenen finden wir einen hohen Gipfel im Februar bis März, dann eine bedeutende Senkung bis Juni, wonach die Linie ungefähr wagrecht verläuft bis September, um danach schnell zu sinken bis Oktober, und weiter wieder wagrecht zu verlaufen. Bei den Spätergeborenen finden wir 2 Gipfel, einen im Februar und einen im September. Der Februargipfel bei den Spätgeborenen ist bei weitem nicht so hoch als bei den Erstgeborenen.

Es ist möglich, die Ehen über die Jahre 1920 bis 1923 in Holland nach

den Monaten zu verteilen. Im ganzen sind 251615 Ehen in dieser Zeit geschlossen, wovon 1000 auf die folgenden Monate verteilt waren:

J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
61,8	70,5	57,0	99,5	145,6	94,9	74,2	88,6	82,7	77,8	88,7	58,7

Wir haben hier also einen sehr hohen Gipfel im Mai, und einen niedrigen im August, November und Februar. Die im August und November sind gleich hoch; der im Februar am niedrigsten. Der Maigipfel wird, wie oben dargelegt, durch das Zusammenwirken verschiedener Einflüsse einen Höhepunkt in der Geburtenkurve der Erstgeborenen zur Folge haben, der Februar- und Novembergipfel haben einen Stillstand in der Senkung der Geburtenkurve in den Monaten Oktober-Dezember und Juli-September zur Folge. Die Folge des Augustgipfels ist nicht deutlich in der Erstgeborenenkurve zu sehen. Wohl ist die Senkung im Mai nicht so stark; senkt sich doch diese Zahl von April bis Mai 2,8 und von Mai bis Juni 3,6. Die weniger schnelle Senkung im Mai können wir also auf Rechnung der vielen Ehen im August setzen.

Wir sehen also, daß der Verlauf der Erstgeborenenkurve ziemlich abhängig ist von der Ehekurve. Das will aber nicht heißen, daß sie ausschließlich von dieser letzten abhängig ist. Wie schon früher mitgeteilt, spielen auch endogene Einflüsse eine Rolle bei den Erstgeborenen, welche aber in der Kurve der Spätergeborenen viel mehr zum Ausdruck kommen.

Ich habe gedacht, daß es von Interesse sein könnte nachzugehen, ob die verschiedenen Einflüsse in den Städten und auf dem Lande gleich wirksam sind. Dazu habe ich die Geburtenzahlen in Holland in fünf Gruppen geteilt:

I. Gemeinden über 100000 Einwohner
II. „ von 50001—100000 Einwohner
III. „ „ 20001— 50000 „
IV. „ „ 5001— 20000 „
V. „ „ 5000 und weniger Einwohner.

Ich werde diese Gruppe durch römische Zahlen folgendermaßen andeuten.

Die Verteilung der Geburten in diese Gruppen von Gemeinden auf die Monate war:

		J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
						Eheliche Erstgeborene							
I	K	79,3	86,8	86,6	84,0	**88,0**	87,2	86,4	85,5	84,7	78,0	*75,7*	77,8
	M	*78,3*	85,9	**87,6**	84,2	87,3	86,3	84,3	84,3	83,9	79,2	78,9	79,8
II	K	75,6	87,4	91,2	90,8	**91,7**	85,4	83,3	84,0	81,9	*74,6*	78,8	75,3
	M	78,9	86,9	**91,8**	87,9	86,3	88,8	89,2	82,2	84,3	*73,2*	75,3	75,2
III	K	79,9	87,1	**87,9**	86,2	87,5	86,4	85,9	83,3	86,2	77,0	76,8	*75,1*
	M	81,8	**89,7**	87,9	87 2	85,8	83,3	88,2	81,5	83,4	*73,9*	78,4	78,1
IV	K	77,9	99,3	**99,4**	93,1	86,7	83,4	81,3	81,9	80,0	73,2	*71,3*	72,5
	M	76,7	97,8	**101,7**	93,0	88,4	81,7	80,1	81,5	81,3	73,6	72,3	*71,9*
V	K	80,5	**102,8**	102,4	91,8	84,5	80,0	78,6	78,5	81,2	74,0	72,9	*72,8*
	M	79,9	100,6	**104,9**	92,8	84,5	79,9	78,8	78,9	81,9	72,6	73,1	*72,1*

		J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
		Eheliche Spätergeborene											
I	K	86,2	**89,2**	85,6	82,0	82,1	81,5	*80,9*	82,4	83,3	81,3	82,1	83,6
	M	87,6	**90,0**	85,5	83,2	82,2	*79,1*	81,6	81,5	83,8	81,0	82,0	82,6
II	K	87,0	**90,1**	86,0	83,5	84,0	81,1	82,2	79,6	83,4	*79,2*	80,8	83,1
	M	88,2	**89,4**	86,8	84,0	81,9	80,7	82,2	80,6	83,0	81,2	*79,4*	83,6
III	K	86,2	**86,7**	84,5	83,6	83,4	80,9	81,7	83,8	82,1	81,8	*81,2*	84,1
	M	84,7	**89,5**	85,6	85,8	84,1	81,1	*80,1*	81,5	82,8	81,0	81,4	82,4
IV	K	86,2	**88,5**	85,9	85,0	82,1	*79,3*	80,2	82,2	85,5	81,9	81,4	81,8
	M	86,4	**87,7**	85,8	84,3	83,6	*79,1*	79,5	83,4	84,4	82,2	80,8	82,8
V	K	84,2	**88,2**	86,5	83,6	82,5	85,8	*79,4*	82,0	84,4	82,5	80,3	80,6
	M	84,1	**87,6**	86,0	85,9	82,3	80,5	*80,3*	82,6	85,3	83,0	80,4	82,0

Betrachten wir erst die Gruppe ehelicher lebend Erstgeborenen, dann sieht man deutlich einen großen Unterschied zwischen I, II und III auf der einen Seite und IV und V auf der anderen Seite. Bei den ersten finden wir im Februar-März zwar einen Gipfel, aber dieser ist bei weitem nicht so hoch als bei den letzten. Wir können dies folgendermaßen ausdrücken: Bei den ersten ist die Kurve mehr abgeflacht als bei den letzten. Ich will hier den unregelmäßigen Verlauf der Kurven II und III den relativ kleinen absoluten Zahlen zuschreiben. Die Verteilung der ehelichen Erstgeborenen über die 5 Gruppen ist ja:

	I	II	III	IV	V
Knaben	70957	18083	32878	85827	79384
Mädchen	66941	16904	30858	80717	74527

Gruppe II mit der kleinsten Anzahl Geburten hat eine sehr unregelmäßig verlaufende Kurve; der Unterschied zwischen der Knaben- und Mädchenkurve ist dabei auch am größten. Dann folgt III, die wohl etwas gleichmäßiger verläuft, aber doch noch einen ziemlich großen Unterschied der beiden Geschlechter zu verzeichnen hat. Bei den anderen ist der Unterschied zwischen Knaben- und Mädchengeburten sehr klein. Die Kurven haben hier auch einen regelmäßigeren Verlauf.

Die Kurve I (der großen Städte) zeigt die kleinsten Unterschiede zwischen den Monaten, die von V hat die größte. Wenn wir I, II und III zusammenfassen, und auch IV und V, mit anderen Worten die ehelichen Erstgeborenen in 2 Gruppen einteilen: Gemeinden oberhalb und unterhalb 20000 Einwohner, dann finden wir:

		J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
I, II u. III	K	78,9	87,0	87,6	85,6	**88,6**	86,7	85,8	84,7	84,7	77,2	*76,5*	76,7
	M	79,3	87,1	**88,3**	85,5	86,7	85,9	86,1	83,3	83,9	*76,8*	78,3	78,8
IV u. V	K	79,1	**101,8**	100,9	92,5	85,7	81,6	80,0	80,3	80,5	73,6	*72,1*	72,7
	M	78,2	99,1	**103,3**	92,9	86,5	80,8	79,4	80,3	81,8	73,1	72,7	*71,9*
I, II u. III		79,1	87,1	**88,0**	85,6	87,6	86,3	85,9	84,0	84,2	*77,1*	77,4	77,7
IV u. V		78,7	100,0	**102,1**	92,7	86,1	81,2	79,7	80,3	81,1	73,4	72,4	*72,3*

Hieraus sehen wir, daß bei beiden Gruppen der Unterschied zwischen Knaben- und Mädchengeburten klein ist. Nun kann man aber deutlich den Unterschied zwischen den zwei Gruppen feststellen. Wir haben darum

in den zwei letzten Reihen obenstehender Tabelle die Knaben- und Mädchengeburten zusammengefügt, um den Unterschied gut zu zeigen.

Wir sehen also:

Die Geburtenperiodizität in Gemeinden oberhalb 20000 Einwohner unterscheidet sich von den Gemeinden unterhalb 20000 Einwohner, und zwar dermaßen, daß bei letztgenannten ein sehr hoher Februar-Märzgipfel besteht, während bei erstgenannten der Frühjahrsgipfel niedrig ist und sich verbreitert von Februar bis Juli, mit einer Einsenkung im April. Bei beiden Gruppen finden wir ein Septembergipfelchen, wenn dieses auch in den Gemeinden oberhalb 20000 Einwohner nur flau angedeutet ist.

In Verbindung hiermit habe ich die Ehen über die Monate in den 5 verschiedenen Gemeinden-Gruppen verteilt und fand dann für die Periode 1920 bis 1923:

	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
I	*63,1*	75,8	71,8	74,2	99,5	96,1	82,1	108,0	93,0	80,9	89,3	91,2
II	65,1	77,6	*52,5*	84,7	116,5	96,9	80,0	103.4	85,8	82,8	95,5	59,2
III	60.4	74,4	*58,7*	93,2	117,0	90,9	82,6	96,7	88,8	80,4	92,7	64,2
IV	59,7	65.2	*49,6*	100,5	191,4	94,1	69,3	79,3	77,0	74,8	85,9	53,2
V	62,3	66,0	48.8	135,0	172,5	95,8	64,3	73,5	73,2	74,5	86,7	*47,4*
I, II u. III	*62,7*	75,7	65,2	81,0	106,8	94,8	81,9	101,9	90,3	81,1	91,2	67,4
IV u. V	60,9	65,6	*49,2*	116,9	182,7	94,9	66,9	76,5	75,2	74,4	86,3	50,5

Wir sehen hieraus, daß auch die Eheperiodizität in den Gruppen I, II und III abgeflacht ist, mit der größten Abflachung in I. Bei IV und V finden wir im Mai sehr hohe Gipfel. Daraus folgt, daß wir bei den Ehen dieselben 2 Gruppen wie bei den Geburten unterscheiden können, mit demselben Unterschiede, nämlich unterhalb 20000 Einwohner einen hohen Maigipfel, und oberhalb 20000 Einwohner einen niedrigeren Maigipfel. Wolda redet von einer dreimonatlichen Periodizität mit den Gipfeln im Mai, August, November und Februar, welche in dieser Reihenfolge eine regelmäßige, aber deutliche Senkung zeigen. Dieses stimmt für die Gemeinden oberhalb 20000 Einwohner, aber nicht für die anderen. Wenn wir nun die Ehekurve mit der Erstgeborenenkurve für die 2 großen Gemeindengruppen vergleichen, dann sehen wir bei beiden eine ziemliche Übereinstimmung in dem von uns erwarteten Sinne. Vollkommene Übereinstimmung besteht nicht, und dies kommt hauptsächlich durch 3 Ursachen:

1. Die Ehen sind aus der Periode 1920—1923 genommen, die Geburten aus 1909—1923. Die absoluten Zahlen der Ehen sind also verhältnismäßig klein und Zufälligkeiten unterworfen.

2. Das Maximum der Geburten folgt im allgemeinen nicht genau 9 Monate nach den Eheschließungen, sondern erst 11 Monate später.

3. Außer den Eheschlüssen gibt es noch andere Einflüsse, welche auf die Periodizität der Erstgeborenen ihre Wirkung ausüben.

Dennoch fällt der hohe Maigipfel bei den Ehen in den kleinen Gemeinden und der hohe Geburtengipfel im Februar und März in derselben Gruppe auf.

Wenn wir der Geburtenperiodizität bei den Spätergeborenen nachgehen, so finden wir für die 5 Gemeindengruppen ungefähr dieselben Kurven.

Der Unterschied zwischen Knaben- und Mädchengeburten ist nicht auffallend. Die Linien verlaufen ziemlich parallel. Hier und da mag es eine Ausnahme geben, wie für den Monat Juni in Gemeinden mit 5000 Einwohnern und weniger, wo die Knaben einen Gipfel, die Mädchen ein Minimum haben, aber das gehört zur größten Ausnahme.

Ein anderer wichtiger Punkt ist, daß wir die Spätergeborenen nicht in zwei Gruppen unterscheiden können, wie die Erstgeborenen; denn alle 10 Kurven sind ziemlich kongruent. Die eine Kurve mag einmal etwas flacher sein als die andere, aber die großen Unterschiede, die wir soeben bei den Erstgeborenen gesehen haben, fehlen hier. Dies bedeutet, daß in den Städten und auf dem Lande dieselben Ursachen wirksam sind, die Einfluß auf die Geburten der Spätergeborenen ausüben, was die Periodizität betrifft. Welche die Ursachen sind, wissen wir nicht; das tut vorläufig auch nichts zur Sache; jedenfalls sind sie aber für Stadt und Land dieselben. Die endogenen Ursachen sind auch hier inbegriffen. Und wenn diese endogenen Ursachen gleich sind für die Spätergeborenen, warum sollen wir dann nicht annehmen dürfen, daß sie auch für die Erstgeborenen gleich sind? Endogene Ursachen sind angeborene Eigenschaften, die sich sowohl bei den Erstgeborenen als bei den Spätergeborenen geltend machen werden. Denn es ist nicht anzunehmen, daß endogene Ursachen keinen Einfluß ausüben werden bei Nulliparae, und doch einen bei Multiparae. Der Unterschied in dem Frühjahrsgipfel der Erstgeborenen bei den zwei großen Gemeindengruppen ist also allein die Folge eines exogenen Vorgangs, in casu die Ehen. Daß sich die Ehekurve für die zwei Gruppen so sehr unterscheidet, ist wieder die Folge sozialer Faktoren, worauf hier nicht näher eingegangen wird.

Schlußfolgerungen.

1. Um sichere Statistiken zu bekommen über die monatlichen Geburten, ist es notwendig, mit sehr großen Zahlen zu arbeiten (wenigstens etwa 20000 Geburten pro Monat).

2. Der Frühjahrsgipfel der Erstgeborenen ist zum größten Teil aus den vielen Ehen, die im Mai geschlossen werden, zu erklären.

3. Der Frühjahrsgipfel, der auch bei den Spätergeborenen vorkommt, ist bei diesen ganz und bei den Erstgeborenen teilweise zu erklären durch den erregenden Einfluß, der vom Frühling und Vorsommer ausgeht. Danaben haben soziale Ursachen, als größerer Verdienst im Sommer, auch Einfluß.

4. Der Frühjahrsgipfel der unehelichen Geburten kann durch endogene und enogene Ursachen erklärt werden. Zu den ersten gehören dieselben wie für die ehelichen, zu den letzten die bessere Gelegenheit, sich draußen im Freien abzusondern.

5. Der Unterschied der Geburtenkurve zwischen Völkern der nördlichen und der südlichen Hemisphäre weist auf einen bedeutenden Einfluß des Frühlings und des Vorsommers hin.

6. Die monatlichen Geburtenstatistiken bei Rassen, die dem Foetalisationsprinzips Bolks nach weniger gehemmt sind als wir, haben einen

Verlauf, der auf ein mehr oder weniger deutliches Auftreten der Brunstzeit hinzuweisen, scheint.

7. Die Geburtenperiodizität bei den ehelich lebend Erstgeborenen in Holland ist von zwei Typen:

a) für die Gemeinden oberhalb 20000 Einwohnern,

b) für die Gemeinden unterhalb 20000 Einwohnern.

8. Dieselben Unterschiede sehen wir in der Periodizität der Ehen.

9. Hieraus folgt, daß die Geburtenperiodizität bei den ehelich lebend Erstgeborenen abhängig ist von der Ehenperiodizität.

10. Die Geburtenperiodizität bei den ehelich lebend Spätergeborenen ist in Holland für die fünf Gruppen von Gemeinden etwa gleich.

11. Hieraus folgt, daß die endogenen Ursachen, die die Geburtenperiodizität beeinflussen, für Stadt und Land dieselben sind.

12. Hieraus folgt wieder, daß die Unterschiede in der Geburtenperiodizität der ehelich lebend Erstgeborenen zwischen den zwei großen Gruppen der Gemeinden die Folge ist von exogenen Ursachen, in casu von der Ehenperiodizität bei diesen zwei Gruppen.

